
„Einfluss des Blutungsvolumens auf das postoperative Outcome von Patienten mit spontanen
und traumatischen intrakraniellen Blutungen“

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Daniel Matz

geboren am 29.08.1978 in Jena

angefertigt an der:

Universität Leipzig

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Hans-Ekkehart Vitzthum

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 23.02.2011

Bibliografische Beschreibung

Matz, Daniel

Titel der Arbeit: „Einfluss des Blutungsvolumens auf das postoperative Outcome von Patienten mit spontanen und traumatischen intrakraniellen Blutungen“

Universität Leipzig, Dissertation

77 Seiten gesamt, 53 Seiten Textteil. 139 Lit., 9 Abb., 30 Tab.

Referat:

Ziel der Arbeit war die Beurteilung und Analyse des Outcomes von Patienten nach intrakranieller Blutung mit Fokussierung auf das Blutungsvolumen und die unterschiedliche Dynamik der Blutungen als Einfluss- und prädiktive Faktoren.

Retrospektiv wurden 112 Patienten untersucht. 21.4 % hatten ein Subdural-, 38.4 % ein Epidural- und 40.2 % ein Intrazerebralhämatom.

28.6 % aller Patienten hatten ein funktionelles, respektive 71.4 % ein nicht funktionelles Outcome. Patienten mit traumatischer Blutung hatten ein signifikant besseres Outcome (38.0 % funktionell) als jene mit spontaner Blutung. Bei gleichem Hämatomvolumen haben operativ versorgte spontane Blutungen eine 88 % geringere Chance für ein funktionelles Ergebnis als operierte traumatische Blutungen.

Im Untersuchungskollektiv wurde der reziproke Zusammenhang von Volumen und GOS sowohl für spontane und traumatische, als auch für akute und subakute Blutungen demonstriert. Bei akuten vs. subakuten Hämorrhagien fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcomes und der Blutungsvolumina. Der vermutete Zusammenhang zwischen Hämatomgröße und zeitlichem Verlauf konnte damit nicht gezeigt werden. Bei den traumatischen Hämorrhagien ist ein Modell mit 3 unabhängigen Faktoren (Alter, initiale GCS und Volumen) zur Prädiktion des Outcomes entwickelt worden. Kleine Volumina, ein niedriges Alter und ein initial hoher GCS lassen ein funktionelles Outcome vorhersagen.

Als einziger unabhängiger Prädiktor wurde bei den spontanen Raumforderungen die Mittellinienverlagerung ermittelt, Volumen und initiale GCS waren in der univariaten Analyse mit dem Outcome korreliert.

Traumatische temporal gelegene Hämorrhagien zeigen ein besseres Ergebnis als spontane Blutungen in gleicher Lokalisation.

Gewidmet meiner Kommilitonin und Freundin

Mirjam Veese

verstorben am 02.02.2004 durch einen tragischen Unfall

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.	
CBF	cerebral blood flow	(zerebraler Blutfluss)
CCT	cranial computed tomography	(kraniale Computertomografie)
CPP	cerebral perfusion pressure	(zerebraler Perfusionsdruck)
CVR	cerebral vascular resistance	(zerebraler Gefäßwiderstand)
DAI	diffuse axonal injury	(diffuse axonale Verletzung)
EDH	Epiduralhämatom	
GCS	Glasgow Coma Scale	
GOS	Glasgow Outcome Score	
HE	Hounsfield Einheit	
ICH	intracerebral haemorrhage	(Intrazerebralhämatom)
ICP	intracranial pressure	(intrakranieller Druck)
KI	Konfidenzintervall	
MAP	mean arterial pressure	(mittlerer arterieller Blutdruck)
MS	midline shift	(Mittellinienverlagerung)
OR	odds ratio	(Chancenverhältnis)
PBI	primary brain injury	(primäre Hirnverletzung)
ROI	region of interest	(relevanter (Bild-)bereich)
SAB	Subarachnoidalblutung	
SBI	sekundary brain injury	(sekundäre Hirnverletzung)
SD	standard deviation	(Standardabweichung)
SDH	Subduralhämatom	
SHT	Schädel-Hirn-Trauma	
STTGL	Stammganglien	
TBI	traumatic brain injury	(traumatische Hirnverletzung)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Inhaltsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
2. Anatomie und Morphologie	11
2.1. Epiduralraum	11
2.2. Subduralraum	11
2.3. Intrazerebralraum	11
3. Pathologie und Pathophysiologie	12
4. Aufgabenstellung	22
5. Patienten, Methoden und Materialien	23
5.1. Patienten	23
5.2. Klinische Befunde	23
5.2.1. Glasgow Coma Scale - GCS	23
5.2.2. Anisokorie	24
5.3. Blutungsursache	24
5.4. Laborparameter	25
5.5. Komorbiditäten	25
5.6. Neuroradiologische Befunde	25
5.6.1. Messung der Mittellinienverlagerung	26
5.6.2. Volumenmessung	27
5.7. Zeitachsen	28
5.8. Chirurgische Therapie	30
5.9. Glasgow Outcome Score – GOS	30
5.10. Statistische Analyse	31
6. Ergebnisse	33
6.1. Patienten	33
6.2. Klinische Befunde	33
6.3. Blutungsursache	34
6.4. Laborparameter	34
6.5. Komorbiditäten	35
6.6. Neuroradiologische Befunde	35
6.7. Zeitachsen	36

6.8. Chirurgische Therapie	38
6.9. Patientenoutcome (GOS).....	38
6.10. Patientenoutcome und Blutungsvolumen.....	41
6.11. Einfluss des Blutungsvolumens auf das Outcome:	43
6.12. Analyse der Einflussfaktoren auf das Outcome traumatischer Blutungen.....	44
6.12.1. Univariate Analyse der traumatischen Blutungen.....	44
6.12.2. Multivariate Analyse der traumatischen Blutungen.....	45
6.13. Analyse der Einflussfaktoren auf das Outcome bei spontaner Blutung.....	47
6.13.1. Univariate Analyse der spontanen Blutungen.....	47
6.13.2. Multivariate Analyse der spontanen Blutungen	48
7. Diskussion	49
8. Zusammenfassung der Arbeit.....	59
9. Tabellenverzeichnis.....	61
10. Abbildungsverzeichnis	62
13. Literaturverzeichnis	63
11. Curriculum vitae	75
12. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	76
14. Danksagung	77

1. Einleitung

Intrakranielle Blutungen reflektieren durch ihre klinische Symptomatik den entstandenen primären Hirnschaden. Subsumiert werden alle Blutungen, die infolge einer Gefäßruptur innerhalb des knöchernen Schädels auftreten können. Die Einteilung erfolgt unter verschiedenen Gesichtspunkten: Neben der Blutungsursache können Lokalisation, Morphologie oder anatomische-topografische Aspekte herangezogen werden.

In der Literatur werden pathogenetisch spontane und traumatische sowie lokalisatorisch extrazerebrale von intrazerebralen Blutungen unterschieden. Als extrazerebrale Blutungen stehen die Subdural-, Epidural- und Subarachnoidalblutungen den intrazerebralen Blutungen gegenüber.

Traumatisch verursachte intrakranielle Blutungen

Das Schädel-Hirn-Trauma ist als vorübergehende oder dauerhafte Schädigung des Gehirns infolge der Einwirkung einer stumpfen oder penetrierenden Gewalt definiert. Die Inzidenz, verursacht durch Verkehrs-, Freizeit- oder Arbeitsunfälle in Deutschland beträgt 332 pro 100.000 Menschen und Jahr (106). Weltweit wird die Anzahl der SHT auf ca. 10 Millionen pro Jahr geschätzt (2).

Mit jährlich ca. 6000-7000 Todesfällen in Deutschland (121) ist das SHT die häufigste Todesursache der unter 45-jährigen. Vergleichbare Zahlen sind auch in anderen industrialisierten Nationen zu finden (41, 50).

Primäres Ziel der Therapie beim Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma stellt bereits die präklinische Stabilisierung der Vitalfunktionen durch den Notarzt und die Prävention des sekundären Hirnschadens, mit weiterer Schädigung von vitalem, primär nicht geschädigtem Hirnparenchym dar. Persistierende Hypoxie und arterielle Hypotonie begründen eine signifikant schlechtere Erholung nach einem SHT (38).

Die klinische Basistherapie beim Schädel-Hirn Verletzten ist fokussiert auf die Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdruckes (Ziel: >70 mmHg) bzw. zerebralen Blutflusses (CBF) zur Vermeidung einer zerebralen Ischämie und/oder gesteigerten Hirndruckes.

Das diagnostische Mittel der Wahl beim Schädel-Hirn-Verletzten und bei Verdacht auf eine intrakranielle Blutung ist die kraniale Computertomographie (CCT). Mit ihr steht flächendeckend ein effektives diagnostisches Instrument zur Verfügung. Die Primärdiagnostik bei Verdacht auf Hirnblutungen erfolgt ohne Kontrastmittel als nativ-CCT, um unter anderem auch einen Vergleich mit später erstellten Aufnahmen und Bildern anderer Einrichtungen zu ermöglichen. Durch eine rasante technische Entwicklung ist es heute möglich, ein komplettes CCT in weniger als einer Minute durchzuführen (6).

Fakultative Indikationen für eine CCT gemäß AWMF S2-Leitlinie (106) bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sind Koma, Bewusstseinstörung, Amnesie, andere neurologische Störungen, Erbrechen bei engem zeitlichen Zusammenhang zur Gewalteinwirkung, klinische oder radiologische Zeichen einer Schädelfraktur, Verdacht auf eine Impressionsfraktur und/oder penetrierende Verletzungen, Verdacht auf eine Liquorfistel oder bei Hinweis auf eine Gerinnungsstörung.

Bei Nachweis einer nicht raumfordernden intrakraniellen Blutung bzw. eines Hirnödems soll je nach klinischem Erscheinungsbild eine intensivmedizinische Überwachung erwogen werden. Intrakranielle Läsionen, die aufgrund ihres Volumen- oder Masseneffektes zur vital bedrohlichen intrakraniellen Drucksteigerung mit Herniationsgefahr führen oder geführt haben, müssen aufgrund ihrer hohen Letalität notfallmäßig operativ entlastet werden.

Wache Patienten, beispielsweise mit einem Epiduralhämatom, haben eine Letalität von 5 %, diese steigt bei komatösen Patienten auf 25-71 %. Bei akuten Subduralhämatomen ist eine Letalität von bis zu 50 % zu beobachten (106).

Operative Verfahren zur Entlastung eines intrakraniellen Hämatoms sind neben der osteoplastischen Trepanation auch die notfallmässige osteoklastische Trepanation. Ultima ratio bei nicht beherrschbarem intrakraniellen Druck ist die Hemikraniektomie mit einseitiger Resektion des Schädeldaches und Duraerweiterungsplastik.

Zum Monitoring des intrakraniellen Druckes (ICP) kann die Einlage einer Hirndrucksonde, die durch ein Bohrloch implantiert wird, erwogen werden. Anzustreben sind Drücke von weniger als 20-25 mmHg. Bei erhöhtem Hirndruck ist neben der gesicherten Oxygenierung eine komplexe medikamentöse Therapie indiziert (115). Die Lagerung des Patienten wird bis maximal 30° Oberkörperhochlagerung empfohlen (36).

Spontane intrakranielle Blutungen

Spontane intrazerebrale Hämatome entstehen definitionsgemäß durch Extravasation von Blut rupturierter intrazerebraler Arterien unter Bildung eines Koagels im Hirnparenchym. Die Ursachen sind altersabhängig verschieden. Während bei jüngeren Patienten vaskuläre Fehlbildungen (Aneurysmata oder arterio-venöse Malformationen) ursächlich sind, dominiert im höheren Alter die hypertensiv bedingte, vaskuläre Schädigung zerebraler Gefäße. Bei ca. 10-15 % aller Patienten mit Schlaganfall liegt eine spontane intrazerebrale Blutung zugrunde, wobei Männer und Frauen zu etwa gleichen Teilen betroffen sind.

Altersabhängig finden sich verschiedene Inzidenzen. Bei unter 45-jährigen ist mit 2 Fällen pro 100.000 Einwohnern zu rechnen, bei über 80-jährigen mit 350/100.000. Zu beachten sind jedoch erhebliche ethnische Unterschiede: Während sich in der weißen Bevölkerung Europas und Nordamerikas 15-20 Fälle pro 100.000 Einwohner finden, steigt die Inzidenz in Ostasien auf ca. 60/100.000 an (3, 97).

Neben Josef Stalin verstarb im Übrigen auch Franklin D. Roosevelt an den Folgen einer spontanen intrazerebralen Blutung.

Blutdruckkontrolle, Vermeidung einer Hypoxie, Kontrolle des Hirndruckes und Normalisierung der Gerinnungsparameter bei antikoagulierten Patienten, gehören zum primären Management einer intrazerebralen Blutung. Die neurochirurgische Intervention sollte bei rapider Verminderung der Bewusstseinslage, klinischem Hinweis auf eine Einklemmung, oder einen Hydrocephalus occlusus erwogen werden. Die Hämatomevakuierung bzw. die Einlage eines Ventrikelskatheters sind hier indiziert. Diskutiert wird auch der Einsatz von rekombinantem Faktor VII (fVIIa) zur Reduktion des Risikos einer Hämatomvergrößerung, ein klarer Vorteil dieser Maßnahme ist nicht gesichert (103).

Erhöhter intrakranieller Druck, bedingt durch Hämatom, Umgebungsödem oder einen Verschlusshydrozephalus, sind die Haupttodesursache innerhalb der ersten Tage nach Blutung (103). Permanent gesicherte zerebrale Perfusionsdrücke zwischen 50-70 mmHg verbessern das Outcome signifikant (28). Das betonen die amerikanischen und europäischen Richtlinien zur Therapie des Schlaganfalls (American Stroke Association ASA (7) und European Stroke Initiative EUSI (122)). Der durch die intrazerebrale Blutung ausgelöste arterielle Hypertonus kann mit einer Hämatomvergrößerung vergesellschaftet sein, ein genauer Mechanismus ist nicht gesichert. Empfohlen wird derzeit ein systolischer Blutdruck von weniger als 180 mmHg, wobei eine zu aggressive Senkung des Blutdruckes vermieden werden sollte (7).

Kontrovers diskutiert ist das chirurgische versus nicht chirurgisches Vorgehen bei intrazerebralen Hämorrhagien.

Im STICH-Trial (82) konnte kein Vorteil einer Kraniotomie vs. konservativer Therapie im Outcome gezeigt werden.

Spontane epi- und subdurale Blutungen sind selten. Ng et al (88) beschreiben 26 Fälle spontaner epiduraler Blutungen, publiziert von 1951 bis 2003. Ätiologisch fanden sich Koagulopathien, vaskuläre Malformationen, stattgefundene offene Herzchirurgie, Hämodialyse und der systemische Lupus erythematoses.

Etwas häufiger sind spontane Subduralhämatome zu finden. Deren Frequenz wird zwischen 0.7-6.7 % aller akuten Subduralhämatome angegeben (1). Pathogenetisch werden vaskuläre Malformationen und Koagulopathien als ursächliche Faktoren genannt.

Hypertensive epidurale Massenblutungen und akut einblutende chronisch subdurale Hämatome sind Raritäten.

Subarachnoidalblutungen sind oft dramatisch verlaufende, spontane intrakranielle Blutungen. Das Blut breitet sich zwischen weicher Hirnhaut (pia mater) und Spinnengewebshaut (arachnoidea mater) aus. Ursächlich ist in der Regel die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. Leitsymptome sind akut einsetzende Kopf- und Nackenschmerzen oder die akute Bewusstseinstörung. Ca. 5-10 % aller Schlaganfälle werden durch eine SAB verursacht, die weltweite Inzidenz aufgrund einer Aneurysmaruptur wird mit 7-15/100.000 Einwohnern beziffert.

Wegen des primär fehlenden raumfordernden Effektes der Subarachnoidalblutungen und abweichender Pathophysiologie sind diese Hämorrhagien nicht Betrachtungsgegenstand dieser Arbeit

2. Anatomie und Morphologie

2.1. Epiduralraum

Dieser entsteht nur unter pathologischen Bedingungen zwischen der knöchernen Schädeldecke und der aus zwei Blättern bestehenden Dura mater encephali z.B. beim Zerreißen der A. meninge media. Die Dura bildet Septen aus, die in die Sulci zwischen den Gyri ziehen und somit das Verschieben der Hirnanteile gegeneinander verhindern. Die 3 wichtigsten dieser Septen sind die Falx cerebri, das Tentorium cerebelli und die Falx cerebelli.

2.2. Subduralraum

Der Subduralraum erstreckt sich zwischen Stratum meningeale der Dura und der Arachnoidea mater encephali. Diese liegt der Dura an und überzieht somit alle Einsenkungen (Sulci) der Hirnoberfläche. Subdurale Blutungen stammen aus Brückenvenen, den Sinus durae matris oder von Arterieneinrissen der gefäßreichen Pia mater.

2.3. Intrazerebralraum

Dieser umschreibt das Gebiet, das durch die substantia alba bzw. grisea gebildet und von der Pia mater überzogen wird. Dazu gehören neben beiden Großhirnhemisphären die Basalganglien und der Hirnstamm. Intrazerebrale Hämatome sind oftmals vergesellschaftet mit Kontusionsblutungen, subduralen Blutungen oder einer diffusen axonalen Verletzung.

3. Pathologie und Pathophysiologie

Bei den Verletzungsfolgen sind aus pathophysiologischer Sicht die makroskopischen von den mikroskopischen Veränderungen bzw. nach Ommaya (89) die primäre- von der sekundären Hirnschädigung zu unterscheiden.

Primäre Hirnverletzung

Die primäre Schädel-Hirn-Verletzung wird in Bruchteilen von Sekunden verursacht (5). Die auf den Schädel wirkenden Kräfte führen zur transienten Verformung der Schädelknochen, die Frakturen nach sich ziehen können und werden anschließend auf das intrakranielle Parenchym fortgeleitet, welches durch Akzelerations-, Dezelerations- und Torsionsbewegungen gedehnt oder komprimiert wird (71). Die Kontaktzeit der einwirkenden Kraft beträgt durchschnittlich 5-200 ms, die dabei übertragene Kraft weist eine sehr hohe Amplitude auf. Idealerweise kann die hier wirkende Kraft nach dem Newtonschen Axiom (für nicht deformierbare Körper) $\text{Kraft} = \text{Masse} \times \text{Beschleunigung}$ berechnet werden (110).

Durch die einwirkende Kraft werden intrakranielle Gefäße und Neuronen mechanisch beschädigt. Die entstandene primäre Hirnschädigung ist somit aktiv nicht beeinflussbar und irreversibel.

Auf zellulärer Ebene führt dies zur Axonschädigung mit der Folge einer möglichen diffusen axonalen Schädigung. **(DAI)**

Der DAI liegen Scherkräfte zugrunde, die quer durch den Hirnstamm verlaufende Axone affektieren und zur Dysfunktion des Retikulären aufsteigenden aktivierenden Systems führen (120).

Vermittelt durch Mechanorezeptoren der Zellmembran werden die Neuronen unphysiologisch dauerdepolarisiert. Klinisch kann dies das Bild eines Komas herbeiführen. Die pathologisch veränderte Permeabilität der Zellmembran für Ionen führt zu einer drastischen Erhöhung des intrazellulären Calciums und damit zur Unterbrechung des axonalen Transports, der nach Stunden oder Tagen zur Axondegeneration führt. Bereits 6 Stunden nach dem verursachenden Ereignis sind mikroskopisch axonale Auftreibungen zu erkennen und nach 12h axonale Zerreißungen, die einen irreversiblen Endpunkt dieser molekularen Vorgänge bedeuten (18, 42, 99). Die so entstandene diffuse axonale Verletzung wird verantwortlich gemacht für die entstehenden neurologischen Spätschäden.

Sekundäre Hirnschädigung

Die sekundäre Hirnschädigung ist als die systemische physiologische Antwort nach einem Schädel-Hirn-Trauma definiert (73). Als Hauptursache wird die lokale Hypoxie von initial vitalem Hirnparenchym betrachtet, die zur Mangelversorgung von Neuronen und Gliazellen führt. Ergänzende Faktoren können blutungsbedingte Vasospasmen, Infektionen und traumatische Epilepsien sein.

Die ischämische Schädigung der Neuronen führt hypernatriämiebedingt zum intrazellulären Ödem (siehe Abschnitt Hirnödem), die extrazelluläre Hyperkaliämie zur Depolarisation von Nachbarzellen mit konsekutiver intrazellulärer Hyperkalziämie, Trigger der folgenden Zellschädigung mit Zelltod durch Apoptose (71). Die Kalzium induzierte Sekretion exzitatorisch wirksamer Aminosäuren wie Glutamat und Aspartat induziert rezeptorvermittelt eine intrazelluläre Hyperkalziämie initial nicht ischämisch geschädigter Nachbarzellen und bedingt damit eine Ausdehnung des Parenchymschadens in primär nicht hypoxische Areale.

Der sekundäre Hirnschaden ist Folge von systemisch oder lokal verursachten ischämischen Faktoren (15). Der häufig mit einem (Poly-)Trauma assoziierte hämorrhagische Schock mit systemischer Minderperfusion ist bei intrakraniell Druckanstieg, bedingt durch die raumfordernde Wirkung intrakranieller Hämatomate, ein potenzierender Faktor der zerebralen Minderperfusion, Hypoxie und Ischämie (109).

Zerebraler Perfusionsdruck

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ist der für die adäquate Perfusion des Gehirns entscheidend und ergibt sich rechnerisch als Differenz des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP, ca. 90 mmHg) und intrakraniell Druck (ICP) zwischen 0-15 mmHg (76).

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Da der zerebrale Blutfluss (CBF) berechnet wird aus dem mittleren arteriellen Druck, dem intrakraniell Druck und dem zerebralen Gefäßwiderstand (CVR), ergibt sich eine direkte Proportionalität zum zerebralen Perfusionsdruck (CPP).

$$\text{CBF} = (\text{MAP} - \text{ICP}) / \text{CVR}$$

Durch die Autoregulation des zerebralen Perfusionsdruckes über ein Intervall des mittleren arteriellen Druckes von ca. 50-150 mmHg, kann der zerebrale Blutfluss trotz variierender zerebraler Perfusionsdrücke unverändert bleiben (62, 95).

Die CPP-Autoregulation ist daher ein protektiver Mechanismus gegen zerebrale Ischämie bei arterieller Hypotension bzw. Hyperämie bei arterieller Hypertension.

Unterschreitet der zerebrale Perfusionsdruck z. Bsp. durch einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes, den Anstieg des intrakraniellen Druckes oder durch die ungünstige Veränderung beider Parameter für längere Zeit einen kritischen Wert von 60-70 mmHg, ist damit eine deutlich erhöhte Mortalität verbunden (74, 108).

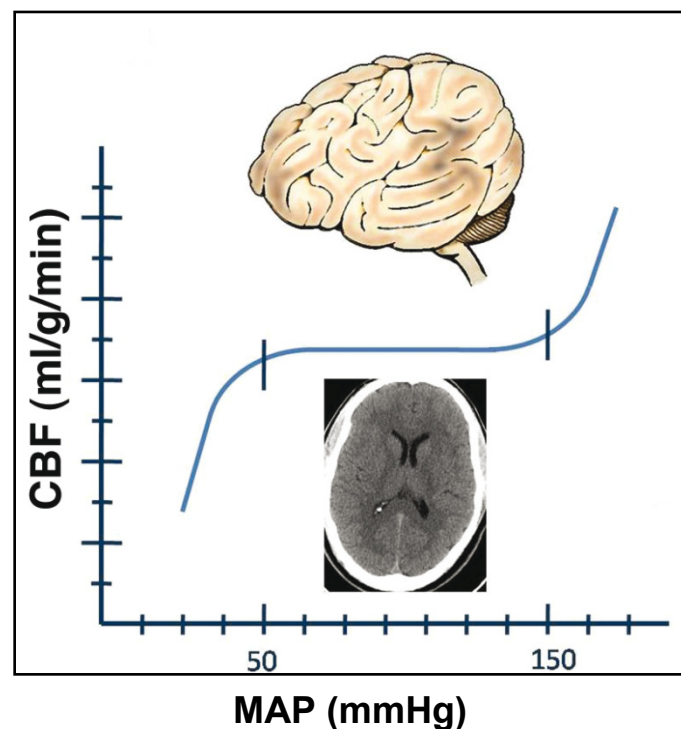


Abbildung 1 Autoregualtionskurve des zerebralen Perfusionsdruckes, Rangel-Castilla,L., Gasco,J., Nauta,H.J., Okonkwo,D.O., Robertson,C.S. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury, Neurosurg.Focus. 25 (4):E7, 2008

Hirnödem

Eine häufige Folge beim Schädel-Hirn-Trauma und bei spontanen intrakraniellen Blutungen ist das zytotoxische oder vasogene Hirnödem (5, 12, 30, 65).

Das vasogene Hirnödem erreicht innerhalb von 48-72h sein Höchstmaß und ist Folge einer Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (5). Plasmaproteine diffundieren in den Extrazellulärraum und werden dort osmotisch wirksam. Zelluläre Grundlage der erhöhten Permeabilität ist die gestörte Integrität der Kapillarendothelien, die durch die Sekretion parakriner Substanzen wie Bradykinin, Arachidonsäure, Histamin und freie Radikale (NO_x) getriggert ist.

Die Ursache des zytotoxischen Hirnödems ist der zum Erliegen kommende Energiehaushalt der Neuronen und wahrscheinlich auch die Sekretion zytotoxischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor oder Interleukin 1 und 6, die von migrierten Leukozyten sezerniert werden.

Mangels Zufuhr von Glukose und Sauerstoff bei erhöhtem intrakraniellen Druck und folglich erniedrigtem zerebralen Blutfluss des von der aeroben Glykolyse abhängigen Gehirns, resultiert innerhalb weniger Sekunden eine anaerobe Glykolyse mit irreversibler Störung des Basalstoffwechsels und Zusammenbruch des Membranpotentials. Die Summe der Effekte aus anaerobem Zellstoffwechsel mit Laktatakkumulation und des kollabierten Membranpotentials führt zur intrazellulären Azidose, Hyperkalziämie, Hypernatriämie und Hypokaliämie. Das intrazellulär gehäufte Natrium bedingt den osmotischen Wassereinstrom in die Zelle.

Das zytotoxische Hirnödem kann daher auch als ischämisches Ödem betrachtet werden und ist somit durch die Vermeidung einer Ischämie therapierbar (5).

Hirnmassenverschiebung und Herniation

Das Gehirn verfügt bei intrakranieller Drucksteigerung über Kompensationsmechanismen. Dies sind zum einen die Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens, zum anderen der erhöhte Abfluss des Liquor cerebrospinalis in den spinalen Raum. Alte Menschen haben durch die physiologische Hirnatrophie mehr Kompensationskapazität

Ist diese Kapazität ausgeschöpft, wird der intrakranielle Druck ansteigen und zur ischämischen Gewebsschädigung führen (s.o.).

Jede intrakranielle Raumforderung kann zum Hirndrucksanstieg führen. Die entstehenden Druckgradienten zwischen der Raumforderung und dem (noch) unverletzten Hirnparenchym bedingen die klinisch und radiologisch fassbaren Hirnmassenverschiebungen und damit eine Herniation, die je nach Schweregrad zingulär, transtentoriell oder transforaminal sein kann. (5, 46).

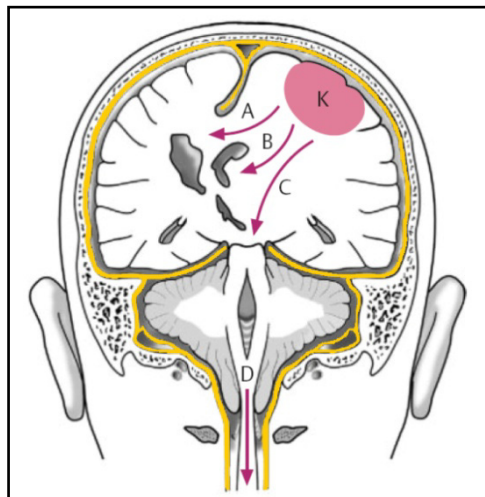


Abbildung 2 Schema zur Auswirkung einer supratentoriellen Drucksteigerung durch einen Kontusionsherd. Henne-Bruns, D., Düring M, Schön R., Duale Reihe Chirurgie, Stuttgart, New York 2001, Thieme Verlag

A = zinguläre Herniation

B = Kompression des Seitenventrikel und Mittellinienverlagerung

C = transtentorielle Herniation

D = transforaminale Herniation

K = Kontusionsherd

Zinguläre Einklemmung

Parietale oder hochfrontale Hämatome verursachen typischerweise eine zinguläre Einklemmung mit Schädigung des Gyrus cinguli bzw. der A. pericallosi, die einen Infarkt der Mantelkante nach sich zieht. Folglich entsteht eine Schwäche eines oder beider Beine (Abbildung 2, Buchstabe A).

Transtentorielle Einklemmung

Diese entsteht durch homolaterale supratentorielle Hirndrucksteigerung (oft temporal) mit konsekutiver Herniation des medialen Temporallappens im Tentoriumschlitz und dadurch bedingter Kompression des Nervus oculomotorius gegen die Klivuskante (Klivuskantensyndrom) mit ipsilateraler Parese des III. Hirnnerven. (Abbildung 2, Buchstabe C).

Transforaminale Einklemmung

Weitere Zunahme des Hirndruckes im Bereich der hinteren Schädelgrube führt zur transforaminalen Herniation und kann gleichzeitig zur transtentoriellen Herniation führen. Eine Aufwärtsbewegung des Kleinhirns verursacht die Kompression der Medulla oblongata und führt zum Druck der Kleinhirntonsillen gegen das Foramen magnum. Diese Art der Herniation führt zur Parese des Atemzentrums mit Atemlähmung.

Der sekundär entstehende akute Verschlusshydrozephalus mit Aufstau der Seitenventrikel durch Kompression des Aqueductus mesencephali, führt unbehandelt zur supratentoriellen Drucksteigerung. (Abbildung 2, Buchstabe D).

Schädelfrakturen

in Folge einer traumatischen Verletzung können im Bereiche der Kalotte oder der Schädelbasis gefunden werden. Sie können als lineare Berstungsfrakturen, imprimierte oder nicht imprimierte Frakturen auftreten. Ist die Aufschlagfläche kleiner als 8 cm^2 kommt es Impressionsfrakturen, bei größerer Aufschlagfläche zu Berstungsfrakturen (124). Schädelbasisfrakturen entstehen durch fortgeleitete lineare Frakturen. Die Präsenz einer Schädelfraktur lässt prinzipiell auf große Kräfte rückschließen, die auf den Schädel des Patienten eingewirkt haben. Die Wahrscheinlichkeit eines intrakraniellen Hämatoms ist dabei umso größer, wenn eine lineare Kalottenfraktur vorliegt (73). Hinweisend auf Schädelbasisfrakturen sind typischerweise retroaurikuläre Ekchymosen (englisch: battle sign), Monokelhämatome oder Oto- bzw. Rhinoliqorrhoe.

Epiduralhämatome

Epiduralhämatome sind relativ seltene Folgen beim Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Weniger als 1 % aller Patienten und weniger als 10 % aller komatösen Patienten mit einem SHT haben ein nachgewiesenes Epiduralhämatom (73). Sie entstehen hauptsächlich durch



Abbildung 3 Epiduralhämatom nach SHT, Patient, männlich, 48 Jahre

Kontaktverletzungen und Zerreißen der Arteria meningea media (ca. 60 % (137)) bzw. einer ihrer Seitenäste in Folge der Abhebung der Dura mater von der Tabula interna, am häufigsten temporal, seltener frontal oder parietal (5, 73, 101, 110). Infolge der komprimierenden Wirkung des Hämatoms resultiert in ca. 50 % der Fälle nach dem sogenannten freien Intervall innerhalb von 24h zu einem sekundären Koma (51, 68). Atypisch lokalisierte epidurale Hämatome sind meist venösen Ursprungs (5) aus Diploe-Venen oder Sinus durae matris und wirken weniger und später raumfordernd (139). Dabei wird eine Häufigkeit von 32.2–42.5 % (137) bei EDH, die einen venösen Ursprung in der hinteren Schädelgruppe haben angenommen.

Die Bewusstseinsstörung ist das Leitsymptom des Epiduralhämatoms und widerspiegelt die traumatische Hirn- bzw. Hirnstammläsion. Eine alleinige homolaterale Mydriasis ist der wichtigste Aspekt sowohl zur Diagnosestellung als auch zur Lokalisationsdiagnostik. Sie ist das zuverlässigste Zeichen für ein ipsilaterales Hämatom und findet sich in mehr als 90 % der Fälle. Zudem können bei 50-80 % (46) der Patienten Zeichen der Pyramidenbahnschädigung gefunden werden, die sich klinisch durch einen positiven Babinski Reflex und die kontralaterale Hemiparese äußern.

Die subperiostale Lage des Epiduralhämatoms limitiert die Größenausdehnung durch die Suturränder der Schädelknochen. Epiduralhämatome können sich über die Mittellinie hinweg von supra- nach infratentoriell ausdehnen. Die Ränder sind scharf begrenzt. Ähnlich wie bei subduralen Läsionen findet sich meist eine homogen Raumforderung, wobei Inhomogenitäten auf eine aktive Blutung hinweisen können. Meist findet man eine epidurale Blutansammlung in parietaler Lokalisation als bikonvexes hyperdenses Areal im CCT (siehe Abbildung 3).

Die Mortalität kann in Zentren auf 0-12 % gesenkt werden (56).

Subduralhämatome

treten in ca. 30 % der Fälle beim schweren SHT auf (73). Die pathomechanische Ursache des akuten Subduralhämatoms ist meist die Zerreißen von Brückenvenen zwischen Cortex cerebri und einem Sinus durae matris infolge von Akzelerations- oder



Abbildung 4 akutes Subduralhämatom nach SHT, Patient, weiblich, 87 Jahre

Dezelerationsbewegungen des Schädels. Die durch den Aufprall auftretenden Kräfte werden typischerweise direkt auf das Hirnparenchym übertragen. Gewöhnlich finden sich Subduralhämatome im Bereich der Großhirnhemisphären mit Betonung der Frontal- und Temporalregion (22). Die Letalität beträgt zwischen 36-79 % (57).

Subduralhämatome bieten klinisch nahezu dieselbe Präsentation wie Epiduralhämatome mit einer Bewusstseinsstrübung als Leitsymptom und Zeichen der Pyramidenbahnverletzung, jedoch ist das Auftreten eines freien Intervalls viel seltener.

Das klassische Erscheinungsbild im CCT ist eine sichelförmige hyperdense, extrazerebral gelegene Läsion (siehe Abbildung 4). Im Unterschied zum Subduralhämatom findet sich,

bedingt durch die anatomische Lage, keine Begrenzung durch Schädelnähte und im Regelfall keine Mittellinienüberschreitung. Die dem Hirngewebe zugewandte Begrenzungslinie kann irregulär sein. Da es sich bei der Falx cerebri um eine Duplikatur der Dura mater handelt, ist der Blutfluss über die Mittellinie hinweg und zwischen supra- und infratentoriellem Raum erheblich begrenzt.

Intrazerebrale Hämatome

Intrazerebrale Hämatome sind hämorrhagische Areale, die von wenigen Millimetern Größe bis zu mehreren Hirnlappen übergreifende Ausmaße annehmen können und durch die Ruptur zerebraler Gefäße verursacht werden. Bei den spontan verursachten Hämorrhagien liegen

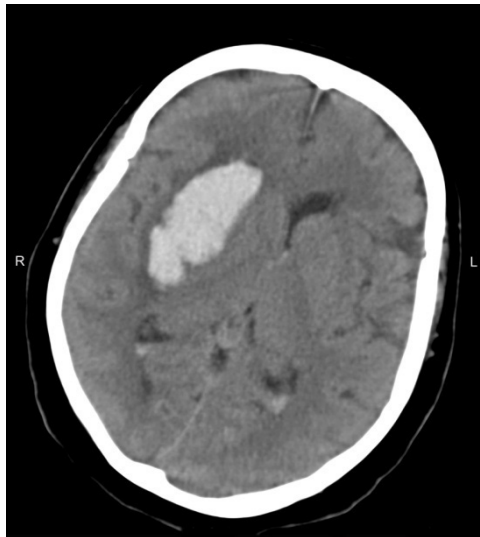


Abbildung 5 intrazerebrale Blutung,
Patient, weiblich, 57 Jahre

meist durch arterielle Hypertension degenerierte Gefäßveränderungen oder eine zerebrale amyloide Angiopathie vor (104). Die meisten hypertensiven Blutungen finden sich in der Nähe kleiner penetrierender Arterien, die ihren Ursprung in den Basilararterien oder der A. cerebri anterior, A. cerebri media bzw. A. cerebri posterior haben (126).

Mit Antikoagulantien assoziierte intrazerebrale Blutungen betreffen Patienten mit Vaskulopathien, chronischer arterieller Hypertension oder amyloider Angiopathie (44). Beim traumatischen Intrazerebralhämatom resultiert die Zerreißung kleiner Arterien, die im Gegensatz zur spontanen Blutung durch Scher-, Akzelerations- und Dezelerationskräfte verursacht sind. Weitere mögliche Ursachen sind penetrierende Verletzungen oder Schädelfrakturen.

Durch die Kompression des Thalamus bzw. des Hirnstammes sind Patienten mit einer intrazerebralen Blutung bewusstseinsgetrübt, insbesondere bei großen Hämatomen (103) und klinisch erkennbar durch das Auftreten von Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Je nach Lokalisation sind typische Zeichen wie kontralaterale Hemiparese, supranukleärer horizontaler Blickparese, homonymer Hemianopsie und Aphasie diagnostizierbar.

Ataxie, Dysmetrie und Nystagmus stehen bei intrazerebellären Blutungen als klinische Zeichen im Vordergrund. Ein Meningismus kann durch Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem entstehen (81, 84) und das Vorliegen einer SAB simulieren. Die neurologische Verschlechterung während und nach der Hospitalisation ist durch eine Hämatomvergrößerung oder Zunahme des umgebenden Hirnödems erklärt (103).

Typische hypertone Massenblutungen (siehe Abbildung 5) finden sich im Bereich der Stammganglien, atypische Marklagerblutungen hingegen weisen eher auf Gefäßmalformationen oder eine Infarktgenese hin.

Intrazerebrale Blutungen im CCT sind hyperdens und von einem perifokalen Ödem umgeben. Kontusionsblutungen im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas sind definitionsgemäß durch ihr inhomogenes Erscheinungsbild von den homogenen intrazerebralen Blutungen zu unterscheiden (21).

4. Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, welcher Zusammenhang zwischen dem Volumen einer intrakraniellen Blutung, ihrer Entstehungszeit und dem klinischen Outcome, gemessen mit der GOS, besteht und welche Kofaktoren darüber hinaus für das Outcome beeinflussend sind. Insbesondere interessieren dabei die volumenassoziierten Effekte der möglichen Einflussfaktoren. Daraus leiten sich folgende Fragstellungen ab:

Gibt es einen Zusammenhang des postoperativen Outcomes mit dem Volumen?

- ist dieser unterschiedlich bei akuten und subakuten Blutungen bzw. bei
- spontanen und traumatischen Blutungen?
- ist dieser Zusammenhang durch die Lokalisation der Blutung zu erklären?
- lassen sich Prognosefaktoren definieren?

5. Patienten, Methoden und Materialien

Die systematische Datenerhebung erfolge aus den in Papierform, mikroverfilmten oder in digitaler Form vorliegenden Patientenakten aus den Archiven der Neurochirurgischen Klinik der Universität Leipzig AÖR bzw. des Klinikum Chemnitz gGmbH.

5.1. Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum von 05/1998–12/2005 alle Patienten mit einer akuten intrakraniellen, supratentoriellen Blutung erfasst, bei denen die CCT-Bilder in Form von elektronischen Datensätzen vorlagen und damit auch softwaregestützt ausgewertet werden konnten. Patienten mit ausschließlich subarachnoidaler Blutung oder mit chronischen Hämatomen wurden nicht eingeschlossen. Als Ausschlusskriterium wurden wegen eines möglichen Volumeneffekts Patienten mit intrakraniellen Neubildungen, unabhängig von der Dignität und Entität definiert.

Von allen Patienten wurden das Alter sowie das Geschlecht erfasst.

5.2. Klinische Befunde

Als Ausgangspunkt wurde die Beurteilung und Untersuchung des erstbehandelnden Arztes betrachtet. Zudem wurde das Schockraumprotokoll zur Erfassung der klinischen Parameter herangezogen. Alle beobachteten Patienten erhielten bei Aufnahme ins Krankenhaus eine native Computertomografie des Schädels. Patienten, die primär eine MRI Untersuchung bzw. Kontrastmittel intravenös erhielten, wurden nicht in die Beobachtung eingeschlossen.

5.2.1. Glasgow Coma Scale - GCS

Die im Jahre 1974 von Teasdale und Jennett entwickelte Glasgow Coma Scale dient heutzutage in ihrer geänderten Fassung von 1977 (53) weltweit der Erfassung der Bewusstseinslage von Patienten. Die primäre Beurteilung erfolgt bereits präklinisch und ist auch innerklinisch der Standard zur Beurteilung und Dokumentation von Patienten mit SHT (60).

Die Summe der maximal zu erreichenden 15 Punkte ergibt sich nach unten stehender Tabelle. Beurteilt werden die Parameter Augenöffnung, beste verbale Reaktion und beste motorische Reaktion.

Punkte	Augen öffnen	Verbale Antwort	Motorische Antwort
6	-	-	Aufforderung
5	-	Orientiert	Gezielt (Schmerz)
4	Spontan	Verwirrt	Ungezielt (Schmerz)
3	Aufforderung	Inadäquat	Beugekrämpfe
2	Schmerz	Unverständlich	Streckkrämpfe
1	Keine	Keine	Keine

Tabelle 1 Einteilung der Glasgow Coma Scale nach Teasdale und Jennett (129)

Zur Klassifizierung des SHT wird in der Regel die nachfolgende Einteilung gewählt (17).

- 13 bis 15 Punkte Leichtes SHT
- 9 bis 12 Punkte Mittelschweres SHT
- 3 bis 8 Punkte. Schweres SHT

Ermittelt wurde die vom erstbehandelnden Arzt erfasste GCS. Waren die Einzelpunktwerte nicht ausgewiesen erfolgte die Einteilung in leichtes-, mittelschweres oder schweres SHT gemäß eingetragener Gesamtpunktzahl.

5.2.2. Anisokorie

Standardmäßig wird die Weite der Pupillen bzw. die Pupillenreaktion in jedem Rettungs-Notarzt- oder Schockraumprotokoll erfasst und konnte hier entnommen werden. Erfasst wurde, ob eine Anisokorie vorlag, unabhängig von der Seite.

5.3. Blutungsursache

Die Blutungsursache wurde aktenanamnestisch erhoben. Unterschieden wurden traumatische von spontanen Blutungen. Zudem wurde registriert, ob ein Polytrauma vorlag.

5.4. Laborparameter

Folgende Parameter wurden vom Aufnahmelabor erfasst:

Parameter	Referenzbereich
- Blutglukose (GLC)	[3.3 - 6.1 mmol/l]
- Thromboplastinzeit (Quick)	[70 – 130 %]
- C-reaktives Protein (CRP)	[< 5 mg/l]
- Natrium (Na)	[135 – 144 mmol/l]
- Kalium (K)	[3.6 - 5.4 mmol/l]

5.5. Komorbiditäten

Zur Beschreibung der bestehender Vor- bzw. Begleiterkrankungen wurden aus den vorliegenden Krankendaten die folgenden Komorbiditäten registriert.

- Adipositas
- Ethylabusus
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Dyslipoproteinämie

5.6. Neuroradiologische Befunde

Zur Bildgebung stand an beiden teilnehmenden Standorten das Spiral-CT Siemens Somatom Plus 4 zur Verfügung. Grundlage der Beurteilung der retrospektiv analysierten CCT-Bilder waren die in schriftlicher Form vorliegenden Befunde, die durch einen Facharzt für Radiologie visiert wurden. Speziell wurde auf die Lokalisation (frontal, temporal, parietal, okzipital) und die Topik (epidural, subdural oder intrazerebral) der Blutungen geachtet. Ferner wurde registriert, ob ein Hirnödem vorlag und neben der Mittellinienverlagerung auch die Kompression der Seitenventrikel bzw. die Abgrenzbarkeit der basalen Zysternen beurteilt.

5.6.1. Messung der Mittellinienverlagerung

Die Messung der Mittellinienverlagerung erfolgte wie auch die Volumenmessung mit der Software Sienet Magic View VE 42 Release A von Siemens. Hierzu wurde eine sagittale Linie beginnend an der Crista frontalis bis zum Sulcus sinus sagittalis reichend gezogen (Distanz 1) und am Ort der größten Abweichung von dieser eine Senkrechte zum Septum pellucidum (Distanz 2) konstruiert, welche die Mittellinienverlagerung repräsentiert (94, 111). Die Messungen wurden jeweils 3-mal wiederholt, arithmetisch gemittelt und in mehreren Schichten durchgeführt, um die Stelle der maximalen Abweichung zu ermitteln.

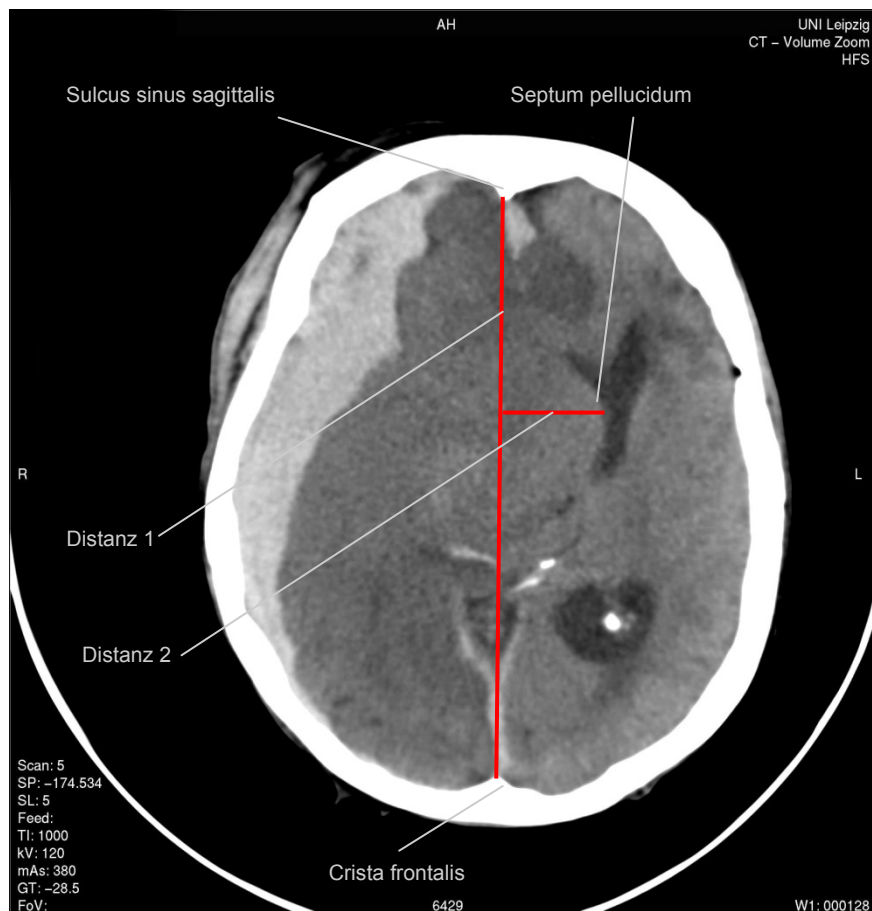


Abbildung 6 Messung der Mittellinienverlagerung am Beispiel einer intrazerebralen Blutung

5.6.2. Volumenmessung

Absorptionswerte normaler und pathologischer intrakranieller Gewebe und Flüssigkeiten	
Medium	Hounsfield Einheiten (Mittelwert)
Knochen	bis + 1000
Verkalkungen	ab + 60
Hirngewebe	
graue Substanz	+ 36 bis + 39
weiße Substanz	+ 30 bis + 33
Liquor	+ 6 bis + 16
Fließendes Blut	+ 32 bis + 44
Geronnenes Blut, frisch	+ 64 bis + 76
Geronnenes Blut, älter	+ 30 bis + 60
Infarkt, frisch	+ 20 bis + 33
Infarkt, älter	+ 6 bis + 18
Chronisches subdurales Hämatom	+ 23 bis + 56
Subdurales Hygrom	+ 12 bis + 20
Marklagerödem	+ 19 bis + 25
Hirnschubstanz nach Kontusion	+ 6 bis + 20
Fremdkörper	bis über +1000
Luft	bis -1000
Fett	- 70 bis - 110
Tumorzysten	+ 12 bis + 24
Nekrosezonen in Tumoren	+ 20 bis + 32

Abbildung 7 Hounsfield Scala. Lissner J., Fink U., Radiologie II, Stuttgart 1980, Enke Verlag

Die Erhebung der Blutungsvolumina erfolgte semiquantitativ mit der Bildverarbeitungs-Workstation Magic View 1000 (MV 1000) der Firma Siemens, die sowohl im Städtischen Klinikum Chemnitz gGmbH, als auch am Universitätsklinikum Leipzig AöR zur Verfügung stand. In dem bereits von C. Mosdal et al (85), M. Choksey et al (17) und Broderick et al (8) für Intrazerebrale Hämatome bzw. von O.F. Peterson et al (94) für epidurale Hämatome zur Volumenmessung beschriebenen zuverlässigen Verfahren, wurde schichtweise mit der „Region of interest“- Funktion (ROI) das entsprechende Blutungsareal markiert (siehe Abbildung 8), mit der jeweiligen Schichtdicke (3 mm, 5 mm oder 10 mm) multipliziert und nach folgender Formel zum Gesamtvolumen addiert: $V = d_1 \cdot A_1 + d_2 \cdot A_2 + \dots + d_n \cdot A_n$, mit V = Volumen in ml, d = Schichtdicke in, A = Fläche der gemessenen ROI in cm^2 . Entsprechend der Hounsfield Skala

(siehe Abbildung 7) liegen die Absorptionswerte für koaguliertes Blut je nach Alter des Hämatoms zwischen 30-76 HE. Es ist ersichtlich, dass sich die Absorptionswerte für fließendes und geronnenes Blut überschneiden. Dies führt zu einer gewissen Trennungsunschärfe. Um diese zu verringern, wurden bei den allen Messungen die Absorptionswerte auf 40-76 HE begrenzt. Die dadurch entstandene systematische Messungenauigkeit ist jedoch klein, vergleicht man die zu messende ROI des Hämatoms mit der Querschnittsfläche intrakranieller Blutgefäße. Die Blut-Hirn-Schranke und ihre individuelle Funktionalität unterliegen der gleichen Begründung für mangelnde Trennschärfe. Die Schichtdicke war in jedem CCT-Bild abzulesen. Die Messungen wurden für jede Blutung zweimal wiederholt in jeder Schicht und dann aus beiden Messungen der Mittelwert gebildet.

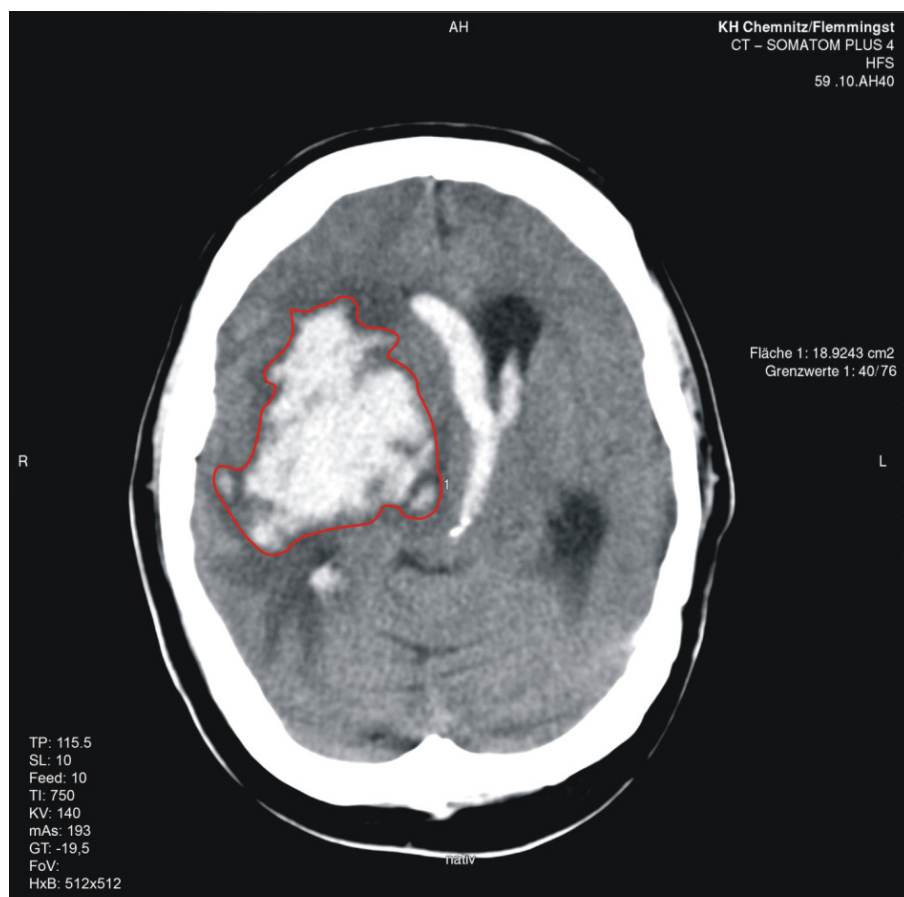


Abbildung 8 Volumenmessung am Beispiel einer intrazerebralen Blutung

Raumfordernde Blutung

Wie sich in den erhobenen Daten zeigte, ist das kombinierte Auftreten von intrakraniellen Blutungen keine Seltenheit. Daher wurde diejenige als raumfordernde und damit als symptomverursachend angesehen, die volumenmäßig den größten Anteil einnahm.

5.7. Zeitachsen

Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt wurden aus der Patientendokumentation übernommen. Der Zeitpunkt des Unfalls wurde aus dem Notarztprotokoll bestimmt. Falls der Patient selbständig in die Klinik kam oder ohne Notarzt, wurden die Angaben des Aufnahmearztes verwendet. Zusätzlich und insbesondere bei Patienten mit spontanen Blutungen erfolgte auch der Einbezug anamnestischer Angaben dritter um den mutmaßlichen Blutungsbeginn zeitlich zu terminieren.

Der exakte Zeitpunkt der Bildgebung konnte direkt vom elektronisch gespeicherten Zeitstempel auf jedem CCT-Bild abgelesen werden. Dieser wurde als Diagnosezeitpunkt definiert, da von einer unmittelbaren Befundung durch den Radiologen ausgegangen wurde.

Der genaue Operationsbeginn konnte aus dem Anästhesieprotokoll entnommen werden. Maßgebend war der Zeitpunkt, zu dem der Hautschnitt durch den Chirurgen erfolgte. Es ergeben sich somit folgende Zeitintervalle:

- **Blutungseignis – Diagnose**

- bis 3h: akute Blutung
- >3h: subakute Blutung

- **Blutungseignis – chirurgische Therapie**

dieses Zeitintervall wurde wie folgt aufgeteilt:

- bis 3h
- >3-6h
- >6-12h
- >12h

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von der Hospitalisation bis zur Entlassung von der neurochirurgischen Akutabteilung.

5.8. Chirurgische Therapie

Bei der Therapie von intrakraniellen Blutungen lassen sich grundsätzlich operative von konservativen Maßnahmen unterscheiden.

Folgende operativen Verfahren wurden angewendet:

- Osteoplastische Trepanation
- Osteoklastische Trepanation
- Hemikraniektomie
- Bohrlochtrepanation mit Hämatomdrainage und/oder Ventrikeldrainage

Unter konservative Therapie wurden jene Patienten subsummiert, die im Rahmen der erlittenen Blutung keine operative Therapie erhielten und stationär oder auf der Intensivstation überwacht wurden.

Die angewandte operative Methode wurde aus dem Operationsprotokoll entnommen.

5.9. Glasgow Outcome Score – GOS

Die Beschreibung des Glasgow Outcome Scores geht auf Jennett und Bond 1975 (52) zurück. Er ermöglicht die Einschätzung des Erholungszustandes nach einem SHT oder intrakraniellen Blutungen und erlaubt die Zuordnung in insgesamt fünf Kategorien. Aus Gründen der besseren Handhabung wird heutzutage in der Regel die vereinfachte Version der GOS gebraucht (siehe Tabelle 2).

Score	Beschreibung
1	Tod
2	Persistierender vegetativer Zustand, apallisch
3	Schwere Behinderung mit fremder Hilfe in der täglichen Lebensführung
4	Mäßige Behinderung ohne fremde Hilfe in der täglichen Lebensführung
5	Gute Erholung

Tabelle 2 Glasgow Outcome Score - GOS, modifiziert nach Franz et al 1998 (35)

Der bei Entlassung des Patienten erhobene Glasgow Outcome Score wurde dichotomisiert in funktionelles versus nicht funktionelles Outcome (24, 113), wobei ein GOS von

- 4 - 5 Punkten einem **funktionellem Outcome** bzw.
- 1 - 3 Punkten einem **nicht funktionellem Outcome** entsprachen

5.10. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 11.5 für Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois) durchgeführt. Die grafische Auswertung erfolgte mit Excel, Version 2007 (Microsoft Corporation).

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse des Gesamtkollektives. Zu den deskriptiv berechneten Ergebnissen zählten neben dem Mittelwert die Standardabweichung (SD) bzw. der Median, Minimum und Maximum [Range].

Für die statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ festgelegt.

Die univariate Analyse der dichotomen Parameter wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson errechnet. Falls die Anzahl der der Ereignisse in der Vierfeldertafel unter 5 % lag wurde der exakte Test nach Fisher eingesetzt, da er auch bei kleinen Fallzahlen zuverlässige Ergebnisse liefert.

Kontinuierliche Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung hin geprüft. Um signifikante Unterschiede zwischen zwei oder mehreren kontinuierlichen Parametern zu untersuchen, wurden der Mann-Whitney-U Test (für 2 nicht normalverteilte Stichproben) bzw. der Kruskal-Wallis H-Test (mehrere nicht normalverteilte Stichproben) verwendet.

Die multivariate logistische Regressionsanalyse dient zur Analyse einer/mehrerer Einflussgrößen X/X_{1-n} auf eine abhängige, binäre Variable Y , die genau zwei Ausprägungen besitzt. Im Regelfall ist 1 mit dem Vorhandensein und 0 mit dem Nichtvorhandensein definiert. Die logistische Regression gibt darüber Aufschluss ob höhere Werte von X zu einer höheren oder auch geringeren Chance (oder Risiko) = odds für den Besitz der Eigenschaft Y führen. Das odds beschreibt das Verhältnis der Eintrittswahrscheinlichkeit p zur Nichteintrittswahrscheinlichkeit $(1-p)$. Logarithmiert man das odds erhält man das $\text{logit}(p)$, welches folgender Regressionsgleichung gehorcht:

$$\text{logit}(p) = B_0 + (B_1 \times X_1) + (B_2 \times X_2) + \dots + (B_n \times X_n) = \ln(p/(1-p)) = \ln(\text{odds})$$

- B_0 = Regressionskoeffizient der Regressionskonstante
- $B_{1...n}$ = Regressionskoeffizienten B_1 bis B_n der Variablen X_1 bis X_n
- $X_{1...n}$ = unabhängige Variablen X_1 bis X_n
- p = Eintrittswahrscheinlichkeit
- $(1-p)$ = Nichteintrittswahrscheinlichkeit
- \ln = natürlicher Logarithmus
- odds = Chance oder Risiko
- EXP = Exponentialfunktion

Zur besseren Interpretation des odds kann das sogenannte Chancenverhältnis herangezogen werden, auch odds-ratio (OR) genannt, der sich aus $\text{EXP}(B)$ errechnet. Er gibt den Faktor für die Vervielfachung des odds an, wenn sich die Ausprägung der zugehörigen Variable um eine Einheit erhöht (70).

Die Faktoren, die in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Outcome hatten, wurden in einem zweiten Schritt in die multivariate logistische Regressionsanalyse eingegeben, um ein Regressionsmodell mit den Faktoren zu generieren, die das Outcome der Patienten am besten vorhersagen konnten (8, 37, 57). Die Faktoren wurden dabei schrittweise in rückwärtiger Reihenfolge eingegeben.

SPSS gibt in der Regressionsanalyse die Regressionskonstante (B_0) sowie den Regressionskoeffizienten der Einflussvariablen und deren Signifikanz aus.

Aus der $\text{logit}(p)$ Funktion kann damit die Wahrscheinlichkeit p ermittelt werden, für ein funktionelles Outcome in Abhängigkeit der eingegebenen Variablen X_1 bis X_n .

Die statistische Auswertung wurde freundlicherweise unterstützt durch:

Frau ***Dr. rer. nat. Christiane Prettin*** am Zentrum für klinische Studien Leipzig – KKS, Härtelstraße 16-18, 041023 Leipzig.

6. Ergebnisse

6.1. Patienten

Im Zeitraum vom 05/1998 bis 12/2005 wurden insgesamt 112 Patienten wegen supratentorieller, intrakranieller Hämatome am Universitätsklinikum Leipzig AöR bzw. am Städtischen Klinikum Chemnitz gGmbH behandelt. Darunter erlitten 24 (21.4 %) ein Epiduralhämatom, 43 (38.4 %) ein Subdural- bzw. 45 ein (40.2 %) Intrazerebralhämatom.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 56.8 Jahre (± 20.0 Jahre). 31 (27.7 %) Patienten waren weiblich mit einem mittleren Alter von 65.0 Jahren (± 20.8 Jahre). Bei den männlichen Patienten lag das mittlere Alter bei 56.8 Jahren (± 20.0 Jahre).

Geschlecht	Häufigkeit		mittleres Alter Jahre (\pm SD)
	n	%	
Weiblich	31	27.7	65.0 (± 20.8)
Männlich	81	72.3	56.8 (± 20.0)
Gesamt	112	100	56.8 (± 20.02)

Tabelle 3 Geschlechtsverhältnis und Altersverteilung im Gesamtkollektiv

6.2. Klinische Befunde

46.9 % (n= 53) der Patienten war bei der primären Beurteilung komatös (GCS 3-8), während 35 Patienten milde neurologische Defizite aufwiesen (GCS 13-15).

Insgesamt 27 (24.8 %) Patienten hatten eine Anisokorie. Bei 3 Patienten war der Pupillenstatus retrospektiv nicht zu erheben.

Befund	Häufigkeit	
	n	%
Initiale GCS:		
3-8 Punkte	53	47.3
9-12 Punkte	25	22.3
13-15 Punkte	34	30.4
Anisokorie	27	24.8

Tabelle 4 initiale klinische Befunde im Gesamtkollektiv (GCS und Pupillenstatus)

6.3. Blutungsursache

41 der 112 Hämatome waren verursacht durch spontane Blutungen, die anderen 71 entstanden im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas.

Ätiologie der Blutung	Häufigkeit	
	n	%
spontan	41	36.6
traumatisch	71	63.4

Tabelle 5 Blutungsursache im Gesamtkollektiv

Bei den SDH und EDH überwog der Anteil traumatischer Blutungen mit 93.0 % bzw. 95.8 %, während sich bei den ICH überwiegend nicht traumatische Blutungen fanden (82.2 %).

Hämatomtyp	Blutungsursache	
	traumatisch n (%)	spontan n (%)
EDH	23 (95.8)	1 (4.2)
SDH	40 (93.0)	3 (7.0)
ICH	8 (17.8)	37 (82.2)

Tabelle 6 Blutungsursache nach Hämatomtyp im Gesamtkollektiv

6.4. Laborparameter

Bei den erhobenen Laborparametern fand sich eine insgesamt lückenhafte Dokumentation. Natrium- und Kalium konnte in ca. 50 % der Fälle, bzw. 15 Glukose-, 31 CRP- und 3 Quick-Werte nicht recherchiert werden.

Laborbefunde	Median/Mittelwert	
		[Range]
Natrium	138.9 mmol/l (± 4.9)	128.0-158.90 mmol/l
Kalium	4,0 mmol/l (± 0.6)	2.9-5.9 mmol/l
Glukose	7,7 mmol/l	4.4-17.8 mmol/l
CRP	5,2 mg/l	0-203.0 mg/l
Quick	94.5 %	9.0-130.0 %

Tabelle 7 Laborbefunde beim Gesamtkollektiv, die Werte sind als Median oder Mittelwerte (\pm SD) mit Minimum und Maximum angegeben

6.5. Komorbiditäten

Nahezu 50 % der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie (46.4 %), ca. jeder fünfte litt an Diabetes mellitus.

Komorbiditäten	Häufigkeit	
	n	%
Arterielle Hypertonie	52	46.4
Adipositas	29	34.1
Ethylabusus	27	24,8
Diabetes mellitus	21	18.8
Dyslipoproteinämie	5	4.7

Tabelle 8 Komorbiditäten im Gesamtkollektiv

6.6. Neuroradiologische Befunde

Das mediane Blutungsvolumen im Gesamtkollektiv betrug 47.5ml. Der Maximalwert erreichte 254.0 ml und wurde bei einem Patienten mit Subduralhämatom gemessen mit zudem bestehender Mittellinienverlagerung von 24.9 mm. Dieser Patient verstarb wenige Stunden nach Hemikraniektomie. Die mit 2.0ml kleinste Blutung fand sich bei einem 23-jährigen Patienten als intrazerebrale Kontusionsblutung. Dieser Patient konnte mit einem GOS von 5 entlassen werden.

Messgrößen im CCT		
	Median	[Range]
Volumen	47.5 ml	2.0 -254.0
Mittellinienverlagerung	6.5 mm	0.0-25.4

Tabelle 9 Volumen und Mittellinienverlagerung im Gesamtkollektiv

Bei fast 70 % der Fälle wurde im CCT ein Hirnödem nachgewiesen, zudem waren in zwei Drittel der Fälle ein oder beide Seitenventrikel komprimiert. 28 der insgesamt 35 hemisphäriell lokalisierten Blutungen fanden sich bei den subduralen Hämatomen, stellten also in dieser Subgruppe einen Anteil von 80 % dar.

Morphologische CCT-Befunde	Häufigkeit	
	n	%
Ventrikelkompression	74	66.1
basale Zysternen		
nicht abgrenzbar	21	18.8
Hirnödem	78	69.6
SAB vorhanden	28	25.0
Lokalisation		
frontal	16	14.3
temporal	49	43.8
parieto/okzipital	12	10.7
hemisphäriell	35	31.3

Tabelle 10 Morphologische Befunde im CCT im Gesamtkollektiv

6.7. Zeitachsen

Blutungsereignis – Diagnose

54.5 % der Blutungen konnte innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn diagnostiziert und als akute Blutungen klassifiziert werden. Von den anderen 51 Hämatomen wurden 19 innerhalb von 3-6h, 14 im Zeitraum von 6-12h und 18 Hämatome später als 12h nach Blutungsbeginn diagnostisch gesichert. Somit war es möglich, mehr als 2/3 (71.5 %) der Blutungsereignisse innerhalb von 6 Stunden nach deren Beginn mittels CCT zu diagnostizieren.

Blutungsverlauf	Häufigkeit	
	n	%
Akut (Diagnose innerhalb 3h)	61	54.5
Subakut (Diagnose später als 3h)	51	45.5
- 3 - 6h	19	17.0
- 6 - 12h	14	12.5
- > 12h	18	16.0

Tabelle 11 Häufigkeit akuter und subakuter Blutungen im Gesamtkollektiv

Blutungsereignis – chirurgische Therapie

Innerhalb von 6 Stunden konnten 42.2 % aller Patienten operativ versorgt werden. Nicht berücksichtigt wurden insgesamt 10 konservativ behandelte Patienten.

Zeit bis zur operativen Therapie	Häufigkeit	
	n	%
Bis 3h	13	12.7
3-6h	30	29.4
6-12h	21	20.6
>12h	38	37.3

Tabelle 12 Anzahl der operierten Patienten pro Zeitintervall im Gesamtkollektiv

Hospitalisationsdauer

Die mediane Hospitalisationsdauer betrug 12.5 Tage im Gesamtkollektiv. Patienten mit intrazerebraler Blutung waren median 16 Tage hospitalisiert, Patienten mit SDH oder EDH 12 Tage.

Hämatomtyp	Mediane Dauer in Tagen	Minimum-Maximum
EDH	12.0	3.0 - 60.0
SDH	12.0	0.0 - 64.0
ICH	16.0	0.0 - 64.0
Gesamt	12.5	0.0 - 56.0

Tabelle 13 Hospitalisationsdauer des Gesamtkollektives

6.8. Chirurgische Therapie

91.1 % (n=102) der 112 Patienten wurden einer operativen Therapie unterzogen, 10 (8.9 %) konservativ therapiert. 1 Patient mit konservativer Therapie hatte ein SDH, die anderen eine ICH.

Therapie	Häufigkeit	
	n	%
Operativ	102	91.1
Hemikraniektomie	11	9.8
Bohrlochtrepanation	17	15.2
Osteoplastische Trepanation	59	52.7
Osteoklastische Trepanation	15	13.4
Ventrikeldrainage*	12	11.7
Konservativ	10	8.9

Tabelle 14 Therapie beim Gesamtkollektiv

* Alle 12 eingelegten Ventrikeldrainagen wurden bei den Patienten mit einer ICH implantiert, davon 9 über ein Bohrloch, die verbliebenen drei im Rahmen einer osteoplastischen oder osteoklastischen Trepanation.

6.9. Patientenoutcome (GOS)

Zirka ein Drittel der Patienten im beobachteten Kollektiv hatten ein funktionelles Outcome mit einem GOS von 4 oder 5 Punkten. Wir fanden dabei eine Gesamtmortalität von 15.2 % (n=17), entsprechend einem GOS von einem Punkt (siehe Tabelle 15).

Häufigkeit n (%)					
GOS	gesamt	Blutungsursache		Zeitachse	
		traumatisch	spontan	akut	subakut
1	17 (15.2)	12 (16.9)	5 (12.2)	4 (6.6)	13 (25.5)
2	20 (17.9)	8 (11.3)	12 (29.3)	10 (16.4)	10 (19.6)
3	43 (38.4)	24 (33.8)	19 (46.3)	27 (44.3)	16 (31.4)
4	18 (16.1)	15 (21.1)	3 (7.3)	12 (19.7)	6 (11.8)
5	14 (12.5)	12 (16.9)	2 (4.9)	8 (13.1)	6 (11.8)
	112 (100)	71 (100)	41 (100)	61 (100)	51 (100)

Tabelle 15 GOS unterteilt nach Blutungsursache und zeitlichem Verlauf

Aufgelistet ist hier die Verteilung der verstorbenen Patienten unterteilt nach Blutungsursache bzw. zeitlichem Verlauf der Blutung. Die höchste Mortalität fand sich bei den Subduralhämatomen (25.0 %). Unter den Patienten mit spontanen Blutungen waren zwei mit einem SDH und einer mit EDH. Diese hatten einen GOS von 3 und 4 bzw. 3 Punkten.

	Mortalität	
	n	%
Traumatische Blutungen	12	16.9
- EDH	1	4,3
- SDH	10	25.0
- ICH	1	12.5
Spontane Blutungen	5	12.2
Akute Blutungen	4	6.6
Subakute Blutungen	13	25.5

Tabelle 16 Mortalität nach Blutungsursache und zeitlichem Verlauf

6.9.1. Patientenoutcome in Abhängigkeit von der Blutungsursache und dem zeitlichen Verlauf der Blutung

5 von 41 (12.2 %) Patienten mit einer spontanen Blutung hatten ein funktionelles Outcome, während dies in der Gruppe mit einer traumatischen Blutung 27 (38.0 %) waren. Bei den akuten Blutungen hatten 32.8 % ein funktionelles Outcome vs. 23.5 % bei den Subakuten.

	n	Outcome n (%)		p-Wert
		funktionell	nicht funktionell	
traumatisch	71	27 (38.0)	44 (62.0)	0.004
spontan	41	5 (12.2)	36 (87.8)	
akut	61	20 (32.8)	41 (67.2)	0.302
subakut	51	12 (23.5)	39 (76.5)	

Tabelle 17 Outcome in Abhängigkeit von der Blutungsursache und zeitlichem Verlauf

6.9.2. Patientenoutcome spontaner und traumatischer Blutungen in Abhängigkeit von der Lokalisation

48.0 % der Patienten mit traumatischer Blutung in temporaler Lokalisation hatten ein funktionelles Outcome, bei den spontanen Blutungen in gleicher Lokalisation waren dies nur 12.5 %.

Lokalisation	Blutungsursache	GOS dichotom n (%)		p-Wert
		funktionell	nicht funktionell	
frontal	spontan	1 (12.5)	4 (50.0)	0.282
	traumatisch	7 (87.5)	4 (50.0)	
temporal	spontan	3 (20.0)	21 (61.8)	0.012
	traumatisch	12 (80.0)	13 (38.2)	
parieto-okzipital	spontan	0	5 (62.5)	0.071
	traumatisch	4 (100)	3 (37.5)	
hemisphäriell	spontan	1 (20.0)	6 (20.0)	0.441
	traumatisch	4 (80.0)	24 (80.0)	

Tabelle 18 Outcome spontaner und traumatischer Blutungen nach Lokalisation

6.9.3. Outcome spontaner und traumatischer Blutungen in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

Sowohl bei den spontanen als auch bei den traumatischen Blutungen unterscheidet sich das Outcome in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt nicht signifikant.

Zeitintervall	spontan n (%)			traumatisch n (%)		
	funktionell	nicht funktionell	p-Wert	funktionell	nicht funktionell	p-Wert
bis 6h	1 (5.6)	17 (94.4)	1.000	8 (32.0)	17 (68.0)	0.608
>6h	1 (6.9)	15 (93.8)		17 (39.5)	26 (60.5)	

Tabelle 19 Outcome spontaner und traumatischer Blutungen in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

Keiner der Patienten mit spontaner Blutung, die nach 12 und mehr Stunden operiert wurden hatte ein funktionelles Outcome, hingegen 46.7 % der Patienten mit traumatischer Blutung, die im gleichen Zeitintervall operiert wurden, hatten ein funktionelles Outcome (Tabelle 20).

Zeit bis zur Operation	Blutungs- ursache	GOS dichotom n (%)		p-Wert
		funktionell	nicht funktionell	
bis 3h	spontan	0 (0.0)	5 (100.0)	0.105
	traumatisch	4 (50.0)	4 (50.0)	
3-6h	spontan	1 (7.7)	12 (92.3)	0.355
	traumatisch	4 (23.5)	13 (76.5)	
6-12h	spontan	1 (12.5)	7 (87.5)	1.000
	traumatisch	3 (23.1)	10 (76.9)	
mehr als 12h	spontan	0 (0.0)	8 (100.0)	0.017
	traumatisch	14 (46.7)	16 (53.3)	

Tabelle 20 Outcome in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt bei traumatischen und spontanen Blutungen

In Abhängigkeit vom Operationsintervall wurden für traumatische und spontane Blutungen jeweils die Blutvolumina berechnet, es ergaben sich keine signifikanten Größenunterschiede. Tendenziell sind die Volumina mit fortlaufender Zeit abnehmend.

Zeit bis zur Operation	medianes Volumen in ml [Range]		p-Wert
	spontan	traumatisch	
Bis 3h	60.0 [11.8-138.7]	39.0 [9.1-104.2]	0.354
3-6h	58.6 [16.1-101.5]	62.7 [10.2-160.6]	0.592
6-12h	44.7 [22.7-102.4]	53.3 [2.0-157.7]	0.456
mehr als 12h	39.6 [17.1-123.1]	39.2 [4.5-254.0]	1.000

Tabelle 21 Volumina bei spontaner und traumatischer Blutung in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

6.10. Patientenoutcome und Blutungsvolumen

6.10.1. Outcome und Blutungsvolumen des Gesamtkollektives

Das mediane Volumen der Patienten mit funktionellem Outcome betrug 37.5ml, das der mit nicht funktionellem Outcome 61.4 ml

Outcome	Blutungsvolumen	p-Wert
funktionell	37.5ml (2.0-63.6)	<0.001
nicht funktionell	61.4ml (11.4-254.0)	

Tabelle 22 Patientenoutcome des Gesamtkollektives und deren Volumina

6.11.2. Outcome und Blutungsvolumen nach Blutungsursache und zeitlichem Verlauf

Aus Tabelle 23 wird ersichtlich, dass die Volumina der Patienten mit funktionellem Outcome kleiner waren als bei denen mit nicht funktionellem. Dies trifft sowohl für traumatische vs. spontane Blutungen, aber auch für akute vs. subakute zu. Aufgelistet sind die p-Werte einerseits (zeilenweise) zum Vergleich der Volumina bei funktionellem und nicht funktionellem Outcome, andererseits (spaltenweise) zum Vergleich traumatischer und spontaner bzw. akuter und subakuter Blutungen.

	gesamt	Volumen in ml		p-Wert
		Funktionell	Nicht funktionell	
traumatisch	51.7 (2.0-254.0)	27.3 (2.0-63.3)	72.0 (12.0-254.0)	<0.001
spontan	42.0 (3.5-138.7)	17.8 (3.5-53.2)	44.8 (11.4-139.0)	0.046
	p=0.416			
akut	47.5 (2.0-161.0)	16.8 (2.0-62.7)	55.6 (11.8-160.6)	<0.001
subakut	52.8 (3.5-254.0)	30.0 (3.5-63.6)	65.4 (11.4-254.0)	<0.001
	p=0.102			

Tabelle 23 Volumen und Outcome in Abhängigkeit von Blutungsursache und zeitlichem Verlauf

6.11.3. Blutungsvolumina bei akuter und subakuter Blutung in Abhängigkeit vom Hämatomtyp

Beim Vergleich der Volumina der akuten und subakuten Blutungen zeigt sich, dass subakute SDH signifikant grösser waren als die akuten SDH.

Der Vergleich der Volumina der akuten ICH, SDH und EDH zeigt keine signifikanten Größenunterschied (p=0.455; Kruskal-Wallis-Test)

Hämatom	Volumen in ml [Range]			
	akut	n (%)	subakut	n (%)
ICH	51.0 (2.0-138.7)	22 (48.9)	36.5 (3.5-123.1)	23 (51.1)
SDH	43.9 (10.2-160.6)	20 (47.6)	86.7 (12.1-254.0)	22 (52.4)
EDH	42.9 (4.5-104.2)	18 (75.0)	48.7 (24.9-72.3)	6 (25.0)

Tabelle 24 Blutungsvolumina der akuten und subakuten Blutungen in Abhängigkeit vom Hämatomtyp

6.11. Einfluss des Blutungsvolumens auf das Outcome:

6.11.1. Abhängigkeit von der Blutungsursache

Mittels logistischer Regression haben wir untersucht, ob das Patientenoutcome zum einen beeinflusst wird durch die Blutungsursache, zum anderen durch das Blutungsvolumen als prädiktive Parameter für ein funktionelles Outcome ohne Berücksichtigung weitere Kofaktoren. Das Blutungsvolumen und die Blutungsursache sind unabhängige Einflussfaktoren für das Outcome bei intrakraniellen Blutungen.

Einflussfaktor	Regressionskoeffizient	OR [KI]	p
Blutungsursache (traumatisch vs. spontan)	-2.144	0.12 [0.04-0.40]	0.001
Blutungsvolumen	-0.053	0.95 [0.93-0.97]	<0.001

Tabelle 25 Logistische Regression: Volumen und Blutungsursache

Im nächsten Schritt wurde dem o.g. Modell noch der Interaktionsterm „Blutungsursache x Blutungsvolumen“ hinzugefügt um zu untersuchen, ob das unterschiedliche Outcome spontaner und traumatischer Blutungen durch den Volumeneinfluss erklärt werden kann.

Einflussfaktor	Regressionskoeffizient	OR [KI]	p
Blutungsursache (traumatisch vs. spontan)	-2.263	0.12 [0.04-0.40]	0.001
Blutungsvolumen	-0.053	0.95 [0.93-0.97]	<0.001
Blutungsursache x Blutungsvolumen	0.004	1.00 [0.94-1.07]	0.898

Tabelle 26 Logistische Regression: Interaktionsmodell Volumen und Blutungsursache

Eine Interaktion kann nicht nachgewiesen werden.

6.12. Analyse der Einflussfaktoren auf das Outcome traumatischer Blutungen

In diesem Schritt wurde der Einfluss möglicher Einflussparameter auf das Outcome ermittelt. Zunächst erfolgte eine univariate Analyse. Faktoren die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome zeigten, wurden in ein multiples logistisches Regressionsmodell implementiert. Wir untersuchten nacheinander traumatische und spontane Blutungen auf mögliche Einflussfaktoren für das Outcome.

6.12.1. Univariate Analyse der traumatischen Blutungen

Bei den patientenspezifischen Charakteristika wurde neben Alter und Geschlecht speziell auch der Einfluss unten stehender Komorbiditäten im Patientenkollektiv untersucht. Ob eine Adipositas vorlag konnte bei insgesamt 16 Patienten nicht ermittelt werden, eine Aussage über diese Komorbidität ist somit nur eingeschränkt möglich.

Einflussfaktor	Funktionelles Outcome	Nicht funktionelles Outcome	p-Wert
Geschlecht			0.061
Männlich	23 (32.4 %)	28 (39.4 %)	
Weiblich	4 (5.6 %)	16 (22.5 %)	
Alter	41.1Jahre (\pm 17.3)	65.3Jahre (\pm 19.1)	<0.001
<i>Klinische Befunde</i>			
Initiale GCS	2 (1.0-3.0)	3 (1.0-3.0)	0.014
Anisokorie	6 (23.1 %)	13 (30.2 %)	0.588
<i>Polytrauma</i>	6 (8.5 %)	7 (9.9 %)	0.540
<i>Laborparameter*</i>			
Glukose	6.8 mmol/l (4.4-12.7)	8.4 mmol/l (5.7-13.7)	0.009
Quick	97.0 % (72.2-121.2)	93.0 % (24.5-114.6)	0.170
<i>Komorbiditäten</i>			
Ethylabusus	8 (11.3 %)	14 (19.7 %)	1.000
Arterielle Hypertonie	5 (7.0 %)	19 (26,7 %)	0.041
Diabetes mellitus	2 (2.8 %)	8 (11.2 %)	0.299
Adipositas	3 (4.2 %)	12 (16.9 %)	0.123
Dyslipoproteinämie	1 (1.4 %)	2 (2.8 %)	1.000
<i>Neuroradiolog. Befunde</i>			
Blutungsvolumen	27.3ml (2.9-63.2)	71.9ml (13.9-159.8)	<0.001

Mittellinienverlagerung	4.0 mm (0.0-11.0)	8.0 mm (0.0-23.6)	0.005
Kompression der Seitenventrikel	13 (48.1 %)	36 (81.8 %)	0.004
Basale Zysten nicht abgrenzbar	3 (4.2 %)	13 (18.3 %)	0.082
Hirnödeme	12 (16.9 %)	31 (43.7 %)	0.045
SAB vorhanden	9 (12.7 %)	15 (21.1 %)	1.000
<i>Operationsverfahren</i>			
Hemikraniektomie	4 (40.0 %)	6 (60.0 %)	1.000
Bohrlochtrepanation	3 (30.0 %)	7 (70.0 %)	0.732
Osteokl. Trepanation	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	0.139
Osteopl. Trepanation	17 (43.6 %)	22 (56.4 %)	0.333
Ventrikeldrainage	1 (50.0 %)	1 (50.0 %)	1.000
Konservative Therapie	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	0.553

Tabelle 27 univariate Analyse traumatischer Blutungen, die Werte sind als Median oder Mittelwerte(\pm SD) mit Minimum und Maximum oder Häufigkeiten angegeben

** Bei den Laborparametern Natrium und Kalium konnten nur 50 % der Werte evaluiert werden, beim CRP waren 21 Werte retrospektiv nicht zu erheben. Die genannten Parameter wurden aus diesem Grund nicht analysiert.*

Einflussfaktoren in der univariaten Analyse der traumatischen Blutungen, die eine Korrelation mit dem Outcome zeigten, waren: Alter, initiale GCS, Blutglukose, arterielle Hypertonie und das Blutungsvolumen.

6.12.2. Multivariate Analyse der traumatischen Blutungen

In das multiple logistische Regressionsmodell wurde diejenigen Faktoren eingebracht, welche in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten hatten, das waren das Blutungsvolumen, die Mittellinienverlagerung, das Patientenalter, die Blutglukose, die initiale GCS, die Kompression der Seitenventrikel, das Hirnödeme sowie die arterielle Hypertonie.

Prognosefaktoren	Regressions- koeffizient	OR [KI]	p-Wert
Blutungsvolumen	-0.55	0.95 [0.91-0.98]	0.002
Patientenalter	-0.58	0.94 [0.90-0.99]	0.014
GCS bei Aufnahme	-1.209	0.30 [0.10-0.87]	0.027

Tabelle 28 Prognosefaktoren bei traumatischer intrakranieller Blutung

Als Prognosefaktoren für das Patientenoutcome kristallisierten sich neben dem Blutungsvolumen, das Patientenalter und der initiale GCS heraus.

In das Modell wurden insgesamt 63 von 71 Fällen einbezogen, da bei 8 Patienten die Blutglukosewerte retrospektiv nicht zu ermitteln waren.

Aus dem Contourplot (Abbildung 9) kann die zu erwartende Wahrscheinlichkeit eines Patienten mit traumatischer intrakranieller Blutung in Abhängigkeit von Alter, GCS und dem Blutungsvolumen abgelesen werden.

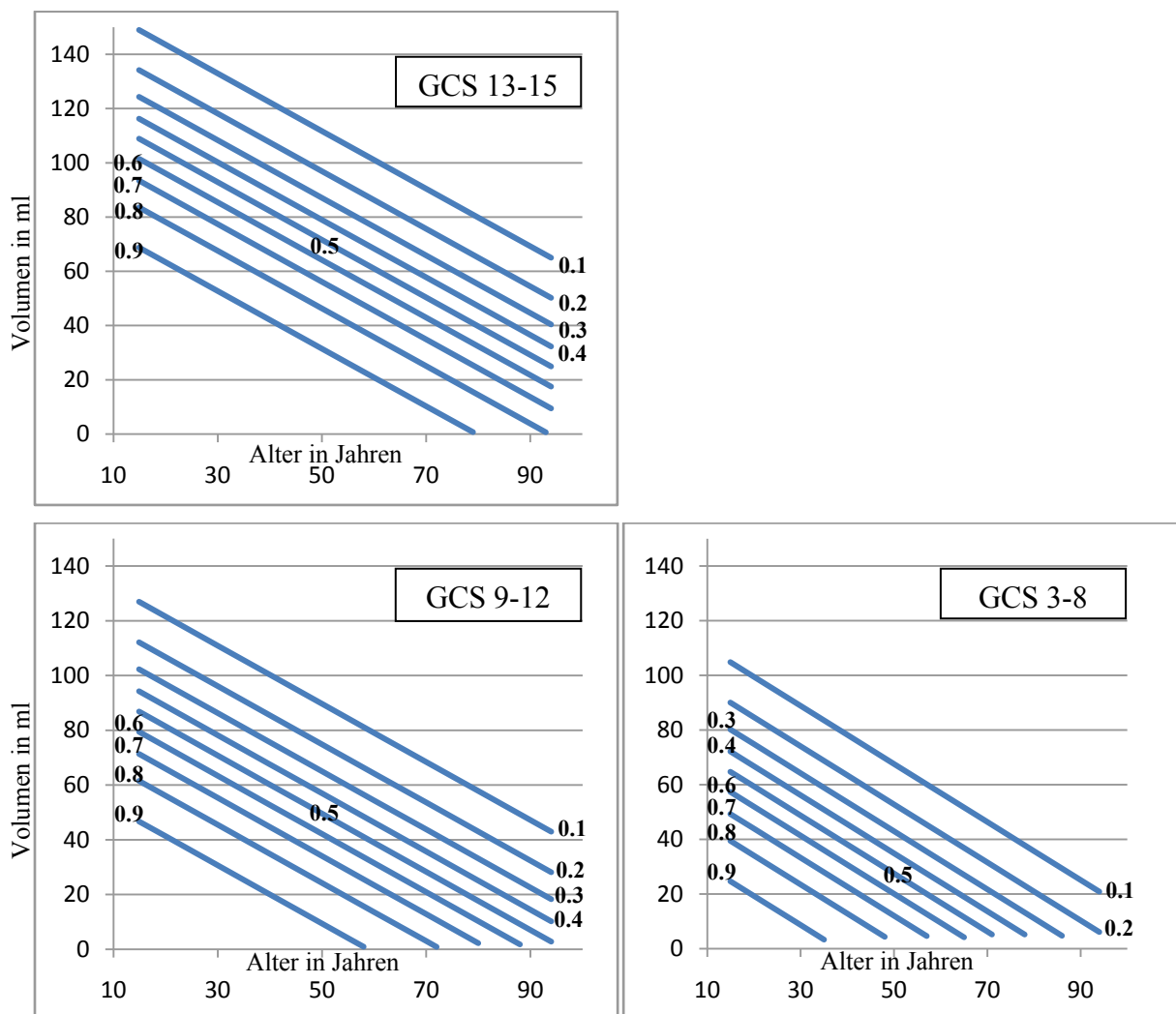


Abbildung 9 Contourplot zur Darstellung der Wahrscheinlichkeiten für ein funktionelles Outcome. Die fettgedruckten Zahlen geben die Wahrscheinlichkeit p (entlang der blauen Linien) für ein funktionelles Outcome in Abhängigkeit von Alter, Hämatomvolumen und dem initialen GCS an. Die Wahrscheinlichkeiten sind dargestellt für leichte SHT (GCS 13-15), mittelschwere SHT (GCS 9-12) und schwere SHT (GCS 3-8). Ein Beispiel ist auf Seite 55 erläutert.

6.13. Analyse der Einflussfaktoren auf das Outcome bei spontaner Blutung

Analog zu den traumatisch verursachten Blutungen haben wir die Einflussfaktoren, die das Outcome spontaner Blutungen möglicherweise beeinflussen untersucht. Bei den spontanen Blutungen fanden sich nur 3 SDH bzw. ein EDH, diese haben wir nicht mit in die Analysen einbezogen.

6.13.1. Univariate Analyse der spontanen Blutungen

Die univariate Analyse der spontanen Blutungen erfolgte in analoger Weise zu den traumatischen Blutungen. Es wurden die gleichen Einflussfaktoren untersucht.

Einflussfaktor	Funktionelles Outcome	Nicht funktionelles Outcome	p-Wert
Geschlecht			0.567
Männlich	2 (7.7 %)	24 (92.3 %)	
Weiblich	2 (18.2 %)	9 (81.8 %)	
Alter	57.1 Jahre (± 9.8)	58.1 Jahre (± 17.6)	0.783
<i>Klinische Befunde</i>			
Initiale GCS	1.0 (1.0-2.0)	3.0 (1.0-3.0)	0.021
Anisokorie	0	8 (100)	0.555
<i>Laborbefunde*</i>			
Glukose	6.8 mmol/l (5.4-8.3)	7.8 mmol/l (5.5-17.8)	0.193
Quick	101.5 % (91.0-109.0)	92.5 % (9.0-117.0)	0.153
<i>Komorbiditäten</i>			
Ethylabusus	0	5 (100 %)	1.000
Arterielle Hypertonie	3 (12 %)	22 (88 %)	1.000
Diabetes mellitus	1 (9.1 %)	10 (90.9 %)	1.000
Adipositas	2 (15.4 %)	11 (84.6 %)	1.000
Dyslipoproteinämie	0	2 (100 %)	1.000
<i>Neuroradiolog. Befunde</i>			
Blutungsvolumen	13.4ml (3.5-38.5)	47.5ml (11.4-138.7)	0.018
Mittellinienverlagerung	2.2 mm (0.0-4.5)	7.9 mm (0.0-24.0)	0.004
Kompression der Seitenventrikel	1 (4.8)	20 (95.2 %)	0.296
Basale Zysternen nicht	0	4 (100 %)	1.000

abgrenzbar			
Hirnödem	2 (6.3)	30 (93.8)	0.080
SAB vorhanden	0	3 (100 %)	1.000
<i>Operationsverfahren</i>			
Hemikraniektomie	0	1 (100 %)	1.000
Bohrlochtrepanation	1 (14.3)	6 (85.7 %)	1.000
Osteokl. Trepanation	0	6 (100 %)	1.000
Osteopl. Trepanation	0	16 (100 %)	0.118
Ventrikeldrainage	1 (10.0)	9 (90.0 %)	1.000

Tabelle 29 univariate Analyse spontaner ICH, die Werte sind als Median oder Mittelwerte (\pm SD) mit Minimum und Maximum oder Häufigkeiten angegeben

** Auch hier wurde auf die Analyse der Elektrolyte Natrium und Kalium sowie des CRP wegen nicht ausreichender Dokumentation verzichtet.*

Einflussfaktoren in der univariaten Analyse der spontanen Blutungen, die eine Korrelation mit dem Outcome zeigten waren: initiale GCS, Blutungsvolumen und die Mittellinienverlagerung.

6.13.2. Multivariate Analyse der spontanen Blutungen

In das multiple logistische Regressionsmodell wurde diejenigen Faktoren eingebracht, welche in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten hatten, das waren das Blutungsvolumen, die Mittellinienverlagerung und der initiale GCS.

Prognosefaktor	Regressions-koeffizient	OR [KI]	p-Wert
Mittellinienverlagerung	-3.63	0.03 [0.00-0.39]	0.008

Tabelle 30 Prognosefaktoren bei spontaner intrakranieller Blutung

Unabhängiger Prognosefaktor für das Patientenoutcome war nur die Verlagerung der Mittellinie.

7. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit soll das Outcome von Patienten mit intrakranieller Blutung analysiert werden, schwerpunktmäßig fokussierend auf das Volumen als Einflussfaktor und prädiktiven Parameter unter spezieller Beachtung der unterschiedlichen Dynamik der Blutungen. Es war abzusehen, dass die Prognose nach intrakranieller Hämorrhagie durch komplexe Pathophysiologie, variierende Verletzungsmuster bei traumatischen Blutungen, begleitende Komorbiditäten und andere Einflussfaktoren nicht nur durch einen einzelnen Faktor bestimmt wird (11, 17, 24, 34, 39, 63, 115, 116, 123, 131).

21.4 % der 112 eingeschlossenen Patienten hatten ein Epiduralhämatom (EDH), 38.4 % ein Subdural (SDH)- bzw. 40.2 % ein Intrazerebralhämatom (ICH). Erwartungsgemäß waren fast alle Sub- und Epiduralhämatome traumatisch bedingt (93.0 % und 95.8 %). Die Häufigkeit der spontanen EDH betrug 4.2 % und entspricht gut den Angaben in der internationalen Literatur mit 0.7-6.7 % (Akioka et al (1)).

Die intrazerebralen Hämatome waren mehrheitlich spontane Blutungen (82.2 %).

Nur knapp 100 Fälle spontaner, akuter Subduralhämatome finden sich laut Missori et al (83) in der seit 1961 publizierten Literatur. Mit einem Anteil von 7.0 % im eigenen Patientengut kann die Seltenheit dieser Blutungsentität unterstrichen werden.

Der Anteil traumatischer intrazerebraler Blutungen wird in der Literatur mit ca. 25 % aller traumatischen Hirnblutungen angegeben (Wong et al: 24.6 % (134); Mathiesen et al: 25.6 % (75)). Im eigenen Patientengut fanden sich allerdings nur 17.8 %, dies kann durch das selektionierte Patientengut begründet sein.

Patientenoutcome und Volumen

Der Einfluss des Volumens auf das Outcome wurde für traumatische SDH (48, 57, 115, 125, 136), -EDH (16, 26, 63, 91, 107, 116) und -ICH (17, 112) aber auch für spontane ICH (4, 8, 25, 118) wiederholt dokumentiert.

Im Patientengut hatten 32 Patienten (28.6 %) ein funktionelles (GOS 4 - 5 Punkte), die verbleibenden 80 (71.4 %) ein nicht funktionelles Outcome. Das mediane Volumen der Patienten mit einem GOS von 4 und 5 Punkten war mit 37.5 ml signifikant kleiner im Vergleich zu 61.4 ml bei nicht funktionellem Ergebnis. Dies widerspiegelt einen **reziproken** Zusammenhang von Volumen und Outcome.

Das Outcome nach spontaner Blutung war signifikant schlechter als nach einer traumatischen (12.2 % vs. 38.0 %, Tabelle 17). Die gemessenen Volumina beider Gruppen waren mit 42.0

ml bzw. 51.7 ml nicht signifikant verschieden in Ihrer Größe. Auch hier findet sich in beiden Gruppen der reziproke Effekt zwischen Volumen und Outcome

Das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse verdeutlicht die schlechtere Prognose der spontanen Blutungen (siehe Tabelle 25). Unter Berücksichtigung des Blutungsvolumens, das als Einflussvariable kalkuliert wurde, ist die Chance für ein funktionelles Outcome um 88 % geringer gegenüber Patienten mit traumatischer Blutung bei gleichem Volumen.

Das unterschiedliche Outcome spontaner und traumatischer Blutungen war nicht durch das Blutungsvolumen zu erklären. Das Regressionsmodell mit dem Interaktionsterm (Blutungsursache x Volumen, Tabelle 26) zeigte keine statistisch signifikanten Wechselwirkungen beider Größen.

Die **Mortalität** im Gesamtkollektiv während der medianen Beobachtungsdauer von 12.5 Tagen (0-56 Tage) belief sich auf 15.2 % und setzt sich aus 16.9 % bei den traumatischen bzw. 12.2 % bei den spontanen Blutungen zusammen. Am geringsten war die Mortalität bei den traumatischen Epiduralhämatomen mit 4.3 %. Cheung et al (16) fanden in sehr guter Übereinstimmung zu unseren Daten 4.5 % bei operativ versorgten Patienten mit einem EDH und mittlerer Aufenthaltsdauer von 10.4 Tagen.

Die retrospektive Analyse der Gruppe um Perel et al (93) zeigte eine in-hospital-mortality von 22 % bei traumatisch bedingtem intrakraniellen Hämatom inklusive ICH, SDH und EDH. Perel und Kollegen schlossen allerdings nur Patienten mit einem GCS von kleiner als 15 ein. Vergleichsweise niedrig ist mit 16.9 % die Zahl im eigenen Krankengut. Fünf der insgesamt 41 Patienten unserer Patienten mit spontaner Blutung verstarben während der Hospitalisation, entsprechend einer geringen Mortalität von 12.2 %. Zum Vergleich geben Fogelholm und Kollegen (32) nach 7 Tagen eine Mortalität von 42 % an. Ähnliches berichten Flaherty et al (29) mit einer Mortalität von 31 % und 34 % in zwei vergleichend untersuchten Kohorten nach 7 Tagen. Erklärend könnte das deutlich höhere Patientenalter mit 70.0 Jahren im Patientengut von Flaherty bzw. 64.9 Jahre der männlichen und 69.5 Jahre der weiblichen Patienten in der Untersuchung von Fogelholm, gegenüber 58.0 Jahren im eigenen Patientengut sein.

Das Outcome nach spontaner intrazerebraler Blutung ist prognostisch schlecht, lediglich 38 % der Betroffenen überleben das erste Jahr (104). 12.2 % unserer Patienten hatten ein funktionelles Outcome. **Im Gegensatz zur traumatischen intrakraniellen Blutung führt die frühe chirurgische Intervention bei dieser Blutungsart nicht zu einem**

Überlebensvorteil, wie im randomisiert angelegten STICH-Trial (132) gezeigt werden konnte. Die Mortalitäten mit und ohne chirurgische Therapie waren mit 36 % und 37 % vergleichbar.

Die chirurgische Intervention bei spontanen ICH bleibt somit kontrovers (58).

Das Volumen spontaner ICH ist nach Auffassung von Tuhrim et al (130) als kritischer Prognosefaktor einzustufen, insbesondere im frühen CCT. Der Anteil expandierender ICH innerhalb der ersten 24h nach Beginn der klinischen Symptomatik beträgt bis zu 38 %. Größenprogrediente Hämatome sind mit einer hohen Mortalität und schlechtem funktionellem Outcome vergesellschaftet (23). Mit dem Einsatz von rekombinantem Faktor VIIa konnte eine signifikante Reduktion dieses Anteils in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase II Studie 2005 (77) demonstriert werden. Dieses Ergebnis wurde 2008 im FAST-trial (78) reproduziert, die Mortalität durch die Anwendung von Faktor VIIa allerdings nicht signifikant verringert.

Die Volumina der Patienten mit funktionellem Outcome und **spontaner ICH** waren mit 13.4 ml vs. 47.5 ml signifikant kleiner als bei nicht funktionellem Outcome (Tabelle 29). In Übereinstimmung mit Shaya et al (118) **finden wir keine unabhängige prädiktive Aussagekraft für ein funktionelles Outcome in der multivariaten Analyse für das Volumen.**

Pantazis et al (90) konnten für Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung > 80ml eine signifikant höhere Mortalität (85 %) vorweisen im Vergleich zum Outcome der Gruppe mit 30-80ml (35 %). Nach Hämatomevakuierung war das Outcome der Patienten mit kleiner Blutung (30-80ml) signifikant besser bei unveränderter Mortalität gegenüber der konservativ behandelten Kontrollgruppe.

Das Volumen der Patienten in unserer Serie mit traumatischem intrakraniellen Hämatom zeigte eine gute Korrelation mit dem Outcome ($p < 0.001$, Tabelle 27). Bei funktionellem Ergebnis fanden wir ein medianes Volumen von 27.3 ml, bei nicht funktionellem 71.9 ml. In der logistischen Regressionsanalyse war das Volumen ein **unabhängiger Prädiktor** für das Outcome (OR 0.95 [0.91-0.98], $p = 0.002$). So kann bei einer Volumenzunahme um einen ml erwartet werden, dass die Chance bei konstantem GCS und Alter für ein funktionelles Outcome um 5 % abnimmt.

Kim et al (57) untersuchten 2009 in einer retrospektiven Analyse von 256 Patienten mit traumatischen Subduralhämatomen den Einfluss des Volumens für ein funktionelles

Outcome. Überstieg das Clot-Volumen 50 ml, war das Outcome signifikant schlechter. Das Volumen war in dieser Untersuchung kein unabhängiger Prädiktor für ein funktionelles Outcome. Yanaka et al (136) fanden für Subduralhämatome ein mittleres Volumen von 31 cm³ bei funktionellem Outcome. Signifikant höher war dieses bei nicht funktionellem Outcome mit 104 cm³.

Dubey et al (26) fordern die chirurgische Entlastung von Epiduralhämatomen von mehr als 30 ml, da sich die Prognose bei größeren Raumforderungen andernfalls signifikant verschlechtert. Van der Brink et al (131) leiteten keinen Zusammenhang zwischen Volumen und Outcome bei EDH und SDH ab. Das mittlere Lebensalter in dieser untersuchten Kohorte war mit 42 Jahren wesentlich niedriger als das der eigenen (56.8 Jahre).

In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 13.962 Patienten mit einer traumatischen Hirnverletzung, von denen 46 % ein intrakranielle Blutung aufwiesen, fanden Perel et al (93) eine deutlich erhöhte Mortalität bei großen vs. kleinen EDH, SDH und ICH. In dieser Studie wurde die Mortalität als primärer Endpunkt gewählt. Ein Vergleich mit unseren Daten ist daher nur limitiert möglich.

Patientenoutcome und Lokalisation

Das unterschiedliche Outcome von spontanen und traumatischen Blutungen ist mit dem Volumen als alleinigen Faktor nicht erklärbar. Wir wollten wissen, ob die Lokalisation einen Einfluss auf das Outcome hat. Bilbao et al (4) untersuchten 2005 insgesamt 356 Patienten mit spontaner ICH mit tiefer vs. lobärer Lokalisation, fanden aber keinen signifikanten Einfluss. Temporal gelegene traumatische intrazerebrale Hämatome waren ein signifikanter Einflussparameter für das Outcome in der multivariaten Analyse von Wong und Kollegen (134) mit deutlich erhöhter in-hospital-mortality. Diese Autoren sind der Ansicht, dass neben der Nähe zum Hirnstamm auch die fehlende Pufferwirkung des Temporalhorns des Seitenventrikels als Erklärung zu diskutieren ist.

Dieser Faktor ist möglicherweise auch verantwortlich **für das signifikant schlechtere Outcome der Patienten mit spontaner temporaler ICH in der eigenen Untersuchung. Nur 12.5 % dieser Patienten hatten ein funktionelles Ergebnis vs. 48.0 % bei den traumatischen Blutungen (p=0.012, Tabelle 18).**

Bezüglich der anderen Lokalisationen (frontal, parieto/okzipital, hemisphäriell) findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Allerdings sind die Gruppen der frontalen und parieto/okzipitalen Blutungen nur klein, andererseits entsteht eine Verzerrung durch den

hohen Anteil von SDH bei den hemisphäriellen Läsionen. Für eine validierte Aussage zur Lokalisation ist folglich eine höhere Patientenzahl notwendig.

Zeitlicher Verlauf

Insgesamt hatten 61 (54 %) Hämatoome einen akuten Verlauf, 51 (46 %) wurden nach 3 und mehr Stunden diagnostiziert. **Akute und subakute Blutungen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich ihres Outcomes (32.8 % vs. 23.5 % funktionelles Outcome, $p=0.302$) und ihrer Volumina (47.5ml vs. 52.8ml, $p=0.102$, siehe Tabelle 17 und Tabelle 23).** Die weitere Analyse mittels logistischer Regression zur Beurteilung eines vom Blutungsvolumen getriggerten Einflusses des zeitlichen Verlaufes ist somit hinfällig und wurde nicht durchgeführt.

Die einzelnen Blutungsentitäten wurden separat auf ihre Volumen-Zeit-Beziehung untersucht. Ausgehend vom vaskulären Ursprung einer intrakraniellen Blutung postulierten wir unterschiedliche Entstehungsgeschwindigkeiten der verschiedenen Hämatomtypen. Unter der Hypothese des meist arteriellen Ursprungs eines EDH und dem damit höheren systolischen arteriellen Mitteldruck im Vergleich zu einer venösen Blutung, nahmen wir eine entsprechend schnellere Entstehung dieser Raumforderung an. Hieraus abgeleitet erwarteten wir bei den EDH die größten Volumina pro Zeit.

Epiduralhämatoome hatten mit 42.9 ml vergleichsweise die kleinsten medianen Volumina der akuten Blutungen. Statistisch war der Größenunterschied zu den akuten SDH und ICH (Tabelle 24) jedoch nicht signifikant. Die Annahme einer extensiveren Größenzunahme eines Hämatomtyps konnte somit nicht belegt werden. Gemäß des klassischen Konzepts der Entstehung von Epiduralhämatomen von Ford et al (33) aus dem Jahre 1963, entstehen EDH unmittelbar nach dem direkten Schädel-Hirn-Trauma und erreichen innerhalb von Minuten ihre maximale Ausdehnung. Dies darf jedoch nicht uneingeschränkt gelten, berücksichtigt man verzögert auftretende EDH mit typischem freiem Intervall, bei klinisch oligo- oder asymptomatischem Patienten (51, 87, 96, 100, 105).

Die Ausdehnung einer hämorrhagischen Raumforderung hängt davon ab, ob das geborstene Gefäß venös oder arteriell ist, die arterielle Verletzung mit einem Vasospasmus und konsekutiv vermindertem zerebralen Blutfluss einhergeht, die Blutansammlung durch Diploe- oder Meningealvenen drainiert oder das Hämatom durch eine darüber liegende Fraktur nach subgaleal drainiert werden kann (139).

Ein frühes Hämatomwachstum ist prognostisch ungünstig und häufig anzutreffen (40). Brott et al (9) konnten bereits 1997 in einer prospektiv angelegten Studie bei ca. 38 % der Patienten

mit einer ICH eine Volumenzunahme um 33 % innerhalb der ersten 3 Stunden nach deren Beginn demonstrieren. Als wiederholt identifizierter Risikofaktor für ein frühes Hämatomwachstum ist das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und primärem CCT. Je kürzer dieses Intervall ist, umso höher ist das Risiko einer Hämatomexpansion im Folge-CCT (79).

Eine Reihe klinischer Studien lässt vermuten, dass die Zahl der sich neurologisch verschlechtern Patienten am Tag des Blutungsereignisses selbst am höchsten ist und folglich rapide abnimmt (80).

Outcome und Operationszeitpunkt

Seelig und Kollegen (114) konnten bereits im Jahre 1981 eine signifikante Outcomeverbesserung bei Patienten mit akuten traumatischem SDH durch eine frühe chirurgische Intervention innerhalb von 4 Stunden demonstrieren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Wilberger et al 1991(133).

Im Allgemeinen ist heutzutage eine rechtzeitige chirurgische Intervention nach traumatischer Hirnverletzung in der Literatur breit akzeptiert (127).

Erstaunlicherweise fanden wir keinen Unterschied bezüglich funktionellem Outcome nach traumatischer Blutung, vergleicht man diejenigen Fälle, die innerhalb von 6 Stunden chirurgisch behandelt wurden (32.0 % funktionelles Outcome) mit denen, deren Intervention nach mehr als 6 Stunden stattfand (39.5 % funktionelles Outcome, $p=0.608$, Tabelle 19).

Tallon et al (127) fanden ebenso keinen Unterschied im postoperativen Ergebnis bei Patienten mit traumatischem EDH und/oder SDH, die innerhalb von 130 min respektive 195 min operativ versorgt waren. Die Patientenzahl von $n=70$ in der Arbeit von Tallon et al ist vergleichbar mit $n=71$ in unserer Serie.

Ein ursächlicher Aspekt für die späte operative Therapie kann die fehlende neurochirurgische Interventionsmöglichkeit im primär versorgenden Krankenhaus in einigen Fällen sein.

Dass das Outcome von Patienten mit traumatischer Hirnverletzung durch den direkten Transport in ein Trauma Center zu einer signifikant verringerten Mortalität beiträgt, haben Härtl et al (45) 2006 gezeigt.

Bezüglich der operativen Therapie der spontanen Blutungen ist die Prognose mit oder ohne chirurgische Intervention schlecht. So war das Outcome gleichermaßen unbefriedigend mit 94.4 % nicht funktionellem Ergebnis nach chirurgischer Therapie innerhalb von 6 Stunden bzw. 93.8 % bei einer Intervention nach mehr als 6 Stunden.

Die Gruppe um Pantazis et al (90) untersuchte in einer prospektiv randomisierten Studie mit insgesamt 104 Patienten den Vorteil einer frühen chirurgischen Intervention bei spontanen supratentoriellen ICH im Vergleich zu einer konservativ behandelten Kontrollgruppe. Der Anteil Patienten mit einem GOS > 3 nach einem Jahr lag bei 33 %, allerdings wurde der cut off für eine frühe Intervention bei 8 Stunden festgelegt. Leider erfolgte kein Vergleich mit den Patienten, die nach mehr als 8 Stunden operiert wurden.

Beim Vergleich der Ergebnisse von spontanen und traumatischen Blutungen zeigte sich ein signifikant besseres Outcome der Patienten mit traumatischer Blutung bei einer späten Intervention nach 12 und mehr Stunden ($p=0.017$, Tabelle 20). Dabei war die Größe der Raumforderungen mit 39.2 ml und 39.6 ml nicht signifikant verschieden ($p=1.000$, Tabelle 21). Dieses Ergebnis unterstreicht die schlechte Prognose spontaner intrakranieller Blutungen. Tendenziell fanden wir mit fortlaufender Dauer bis zur operativen Entlastung abnehmende Volumina bei den spontanen und traumatischen Blutungen (siehe Tabelle 21).

Modelle/Kofaktoren traumatisch verursachter Hirnblutungen

Da traumatische und spontane intrakranielle Blutungen bezüglich des Outcomes separat betrachtet werden müssen, haben wir für beide Raumforderungen (Ko-)faktoren ermittelt, die prognostisch sind für das Outcome und ein statistisches Modell zur Outcomeprädiktion entwickelt.

Die Daten wurden zunächst mittels univariater Analyse auf einen möglichen Zusammenhang mit der GOS überprüft. Die signifikant mit dem GOS korrelierten Faktoren wurden in ein multiples logistisches Regressionsmodell integriert, um die unabhängigen Einflussgrößen zu selektieren (37, 118). Wir gingen davon aus, dass ein singulärer Einflussfaktor für das Outcome nach intrakranieller Blutung nicht prädiktiv ist (130, 131).

Es erscheint klinisch sinnvoll, dieses praktische Modell durch eine begrenzte Anzahl an Faktoren so zu gestalten, dass eine prognostische Aussage schnell und zuverlässig innerhalb von Minuten getroffen werden kann. Perel et al (92) analysierten 2006 systematisch 53 Studien der vergangenen 20 Jahre mit insgesamt 102 Modellen zur Outcomeprädiktion nach traumatischer Hirnverletzung. **In unserer Analyse der Patienten mit traumatisch verursachter Blutung konnten wir neben der GCS (OR 0.30 [0.10-0.87]) und dem Alter (OR 0.94 [0.90-0.99]) als unabhängige Einflussfaktor auch das Volumen (OR 0.95 [0.91-0.98]) ermitteln.**

Aus dem Contourplot (Abbildung 9) kann die Wahrscheinlichkeit für ein funktionelles Outcome in Abhängigkeit von GCS, Alter und Blutungsvolumen abgelesen werden. Für einen

50-jährigen Patienten mit einem Blutungsvolumen von 60ml und einem initialen GCS von weniger als 8 Punkten darf mit einer 10 %-igen Wahrscheinlichkeit ein funktionelles Outcome erwartet werden. Diese Wahrscheinlichkeit steigt auf 30 %, betrachtet man denselben Patienten mit einem GCS von 9-12 bzw. auf rund 65 % bei einem initialen GCS von 12-15. In der Literatur wiederzufindende Outcomefaktoren sind der GCS, das Alter und der Pupillenstatus bei Aufnahme (20, 59, 63, 128, 135), aber auch das Volumen (8, 63, 69, 86, 107, 115-117). Die GCS war der am häufigsten untersuchte Prädiktor (50 %) gefolgt von Alter (46 %) und Pupillenreaktion (26 %).

Die Kombination der Einflussfaktoren **GCS und Alter** findet sich in zahlreichen Arbeiten wieder (92). Beide Größen sind aus unserer Sicht zur Outcomeprädiktion **unerlässlich** und fester Bestandteil zur **Prognosebeurteilung** nach **traumatischer intrakranieller Blutung**. Taussky et al (128) fanden diese Faktoren neben dem Vorliegen von Pupillenabnormalitäten bei 76 untersuchten Patienten. Das Clot-Volumen wurde in dieser Studie nicht beurteilt. Yanaka et al (136) dagegen fanden für akute Subduralhämatome neben GCS und Alter eine verstrichene Cisterna ambiens, eine pathologische Pupillenfunktion und die Mittellinienverlagerung als Prognosefaktoren.

Die Mittellinienverlagerung war in unserem Patientengut ebenfalls korreliert ($p=0.002$) mit dem Outcome, jedoch kein unabhängiger Prädiktor. Patienten mit Anisokorie waren nicht korreliert mit dem Outcome ($p=0.588$). Insofern verwundert dieses Ergebnis, da der Pupillenstatus wiederholt als unabhängige Prädiktor für das Outcome nachgewiesen wurde (49, 92, 119). Unserer Ansicht nach lässt sich dieser Fakt mit der im eigenen Krankengut registrierten Pupillendifferenz im Gegensatz zur sonst üblichen Pupillenreaktion begründen.

Keinen statistischen Zusammenhang zwischen Volumen und Outcome konnten van der Brink et al (131) in ihrer 1999 publizierten Arbeit für akute SDH bzw. EDH zeigen. Die Autoren geben als mögliche Ursache deren hoch selektiertes Krankengut an. Verglichen wurden kleine (< 25 ml) vs. große (> 25 ml) Hämatome.

In unserer Arbeit wurde das Volumen als stetige Größe in die statistische Analyse integriert.

Die Hämatomgröße allein kann offenbar nicht alleiniger Indikator für das operative Vorgehen sein, neben dem Alter sollte auch der initiale GCS beachtet werden (16). Allerdings sollte bei kleineren Hämatomen die Heterogenität des primären Traumaschadens und der Einfluss einer systemischen sekundären Schädigung in Betracht gezogen werden.(27, 131).

Modelle/Kofaktoren spontaner Hirnblutungen

Bei der Abschätzung des Outcomes von spontanen Blutungen sind Volumen und GCS unabdingbar.

Bereits 1993 verdeutlichten Broderick et al (8) den wichtigen prädiktiven Wert dieser Größen bei Patienten mit spontaner ICH. Die vorhergesagte 30-Tage-Mortalität war bei komatösen Patienten mit einem Blutungsvolumen > 60 ml mit 91 % zu erwarten. Neben einer initial hohen GCS fanden Shaya und Kollegen (118) auch kleine Werte für Blutungsvolumina und Mittellinienverlagerung (MS) als prädiktiv für ein funktionelles Outcome in der univariaten Analyse. Entsprechend unseren Ergebnissen waren Patientenalter, Geschlecht, Blutdruck und Blutungslokalisation nicht korreliert mit einer hohen GOS. Beide genannten Studien wurden an nicht operativ versorgten Patienten erhoben. Der Vergleich zu diesen Arbeiten kann trotzdem gezogen werden, da operativ und konservativ behandelte spontane ICH vergleichbare Mortalitäten aufweisen (58, 90), hier sei speziell auch auf den STICH-Trial verwiesen (132).

Die Mittellinienverlagerung war bei unseren Patienten die einzig unabhängige Größe zur Outcomeprädiktion. Bei einem GOS von 4-5 Punkten betrug diese 2.2 mm vs. 7.9 mm bei nicht funktionellem Outcome (OR 0.03 [0.00-0.39]).

Die Gruppe um Fogelholm et al (32) fand die MS als unabhängigen Prädiktor bezüglich 28-Tage-Mortalität bei einer Abweichung von mehr als 6.6 mm von der Mittellinie. In Übereinstimmung dazu fanden auch Chung et al 2009 (19) die Verlagerung der Mittellinie als unabhängigen Parameter für das 30-Tage-Outcome bei Patienten mit spontaner supratentorieller ICH, Angaben über das exakte Ausmaß waren hier nicht zu eruieren. Als einen von insgesamt 6 unabhängigen Faktoren für ein funktionelles Outcome fanden Hallevy et al (43) die MS bei insgesamt 184 Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung. Ein vergleichbares Resultat, welches die Mittellinienverlagerung als singuläre prädiktive Variable bezüglich des Outcomes zeigt, konnten wir in der Literatur nicht finden.

Unter Berücksichtigung von GCS und Blutvolumen (104) sollte nach unserer Ansicht die Mittellinienverschiebung zur Outcomeprädiktion für das 30-Tage-Outcome herangezogen werden.

Blutglukose

Eine zunehmende Anzahl von Studien lässt vermuten, dass eine Hyperglykämie bei Patienten mit einer sogenannten „acute neurologic injury“ wie sie auch beim Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten vorliegt, mit einem nicht funktionellem Outcome vergesellschaftet ist (10, 54, 55, 61, 64, 98, 138) und deshalb prädiktiven Charakter besitzt.

Margulies et al (72) fanden eine Korrelation zwischen primärer Serum-Glukose und Patientenoutcome nach 6 Monaten zur GCS, vergleichsweise war die Glukosekonzentration jedoch kein unabhängiger Outcome-Prädiktor.

Im eigenen Patientengut fanden wir signifikant erhöhte Ausgangsblutglukosekonzentrationen von 8.4 mmol/l bei den Patienten mit nicht funktionellem Outcome nach traumatischer Hirnverletzung, gegenüber 6.8 mmol/l bezüglich des Outcomes (vgl. Tabelle 27). **Tendenziell hatten unsere Patienten mit spontaner ICH und nicht funktionellem Outcome höhere Blutglukosewerte mit 7.8 mmol/l vs. 6.8 mmol/l bei funktionellem Ergebnis. Dieser Unterschied war nicht signifikant.**

Die Glukosekonzentration scheint zur Vorhersage des Outcomes beizutragen, obwohl dieser Effekt klar geringer ist als der des Alters (123). Dies gilt für das Outcome sechs Monate nach traumatischer Hirnschädigung. Die unmittelbar bei Aufnahme gemessene Blutglukosekonzentration ist ein negativer Prädiktor für die Langzeitprognose und widerspiegelt in der akuten Phase die Schwere der Schädelhirnverletzung (67, 72). Eine frühe Hyperglykämie gehört zur metabolischen (55) bzw. durch Katecholamine stressinduzierten (67) Antwort nach traumatischer sekundärer Hirnschädigung. Eine Hyperglykämie kann die sekundäre Hirnschädigung vergrößern, der genaue Mechanismus ist unklar. Neben Hyperosmolarität, Laktatanstieg und neuronaler pH-Verschiebung, wird eine erhöhte Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter im Tiermodell als Mechanismus diskutiert (13, 14, 47, 66, 102).

Auch Fogelholm et al (31) messen der erhöhten initialen Blutglukosekonzentration eine Bedeutung als Stressantwort nach stattgehabter spontaner Blutung zu. Dabei war die Blutglukosekonzentration von Diabetikern und nicht-Diabetikern, die innerhalb von 28 Tagen verstarben signifikant erhöht.

8. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

„Einfluss des Blutungsvolumens auf das postoperative Outcome von Patienten mit spontanen und traumatischen intrakraniellen Blutungen“

Eingereicht von

Daniel Matz

angefertigt an der

Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

betreut von

Prof. Dr. med. Hans-Ekkehart Vitzthum

eingereicht im

Juli 2010

In der vorliegenden Arbeit wurde das Outcome von 112 Patienten mit intrakranieller Blutung analysiert, um das Blutungsvolumen und die unterschiedliche Dynamik der Blutungen als Einfluss- und prädiktive Faktoren zu korrelieren.

21.4 % der 112 eingeschlossenen Patienten hatten ein EDH, 38.4 % ein SDH- bzw. 40.2 % ein Intrazerebralhämatom. Die Sub- und Epiduralhämatome waren mehrheitlich traumatische Läsionen, die intrazerebralen Blutungen vorwiegend spontane.

Im Gesamtkollektiv hatten 28.6 % ein funktionelles, respektive 71.4 % ein nicht funktionelles Outcome. Das Ergebnis der 71 traumatischen Blutungen war signifikant besser (38.0 % funktionell) als das der 41 spontanen (12.2 % funktionell, $p=0.004$). Bei gleichem Hämatomvolumen hatten operativ versorgte Patienten mit spontaner Blutung eine 88 % geringere Chance für ein funktionelles Ergebnis als operierte Patienten mit traumatischer Blutung.

Im Untersuchungskollektiv wurde der reziproke Zusammenhang von Volumen und GOS sowohl für spontane und traumatische, als auch für akute und subakute Blutungen demonstriert.

Nicht signifikant verschieden waren akut und subakut verlaufende Blutungen bezüglich ihres Outcomes (32.8 % vs. 23.5 % funktionelles Outcome, $p=0.302$), und der Volumina (47.5ml vs. 52.8ml, $p=0.102$). Der vermutete Zusammenhang zwischen Hämatomgröße und zeitlichem Verlauf konnte damit nicht gezeigt werden.

Wir fanden auch keinen signifikanten Unterschied des klinischen Ergebnisses in Bezug auf den chirurgischen Interventionszeitpunkt ($< 6h$ vs. $> 6h$).

Bei den **traumatischen Hämorrhagien** wurde ein Modell mit 3 unabhängigen Faktoren (Alter, initialer GCS und Volumen) zur Prädiktion des Outcomes entwickelt. Kleine Volumina, ein niedriges Alter und ein initial hoher GCS lassen ein funktionelles Outcome vorhersagen. Weitere Faktoren, die jedoch nicht unabhängig mit dem Outcome assoziiert waren, sind Mittellinienverlagerung, initiale Blutglukose, Vorliegen eines Hirnödems und arterielle Hypertonie. Die initiale Glukosekonzentration kann zur Vorhersage des Outcomes nach traumatischen Blutungen beitragen.

Als einziger unabhängiger Prädiktor wurde bei den **spontanen Raumforderungen** die Mittellinienverlagerung ermittelt. Volumen und initiale GCS waren nicht unabhängige Prädiktoren. Das schlechte Outcome nach spontaner Blutung, unabhängig vom Versorgungszeitpunkt, unterstreicht die kontroverse Datenlage bezüglich operativer Therapie dieser Raumforderungen.

Traumatische Hämorrhagien in temporaler Lokalisation zeigen ein besseres Ergebnis als vergleichbare lokalisierte spontane Blutungen.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Glasgow Coma Scale nach Teasdale und Jennett (129).....	24
Tabelle 2 Glasgow Outcome Score - GOS, modifiziert nach Franz et al 1998 (35).....	30
Tabelle 3 Geschlechtsverhältnis und Altersverteilung im Gesamtkollektiv	33
Tabelle 4 initiale klinische Befunde im Gesamtkollektiv (GCS und Pupillenstatus)	33
Tabelle 5 Blutungsursache im Gesamtkollektiv.....	34
Tabelle 6 Blutungsursache nach Hämatomtyp im Gesamtkollektiv	34
Tabelle 7 Laborbefunde beim Gesamtkollektiv, die Werte sind als Median oder Mittelwerte (\pm SD) mit Minimum und Maximum angegeben.....	34
Tabelle 8 Komorbiditäten im Gesamtkollektiv	35
Tabelle 9 Volumen und Mittellinienverlagerung im Gesamtkollektiv	35
Tabelle 10 Morphologische Befunde im CCT im Gesamtkollektiv	36
Tabelle 11 Häufigkeit akuter und subakuter Blutungen im Gesamtkollektiv	36
Tabelle 12 Anzahl der operierten Patienten pro Zeitintervall im Gesamtkollektiv	37
Tabelle 13 Hospitalisationsdauer des Gesamtkollektives	37
Tabelle 14 Therapie beim Gesamtkollektiv	38
Tabelle 15 GOS unterteilt nach Blutungsursache und zeitlichem Verlauf	38
Tabelle 16 Mortalität nach Blutungsursache und zeitlichem Verlauf.....	39
Tabelle 17 Outcome in Abhängigkeit von der Blutungsursache und zeitlichem Verlauf.....	39
Tabelle 18 Outcome spontaner und traumatischer Blutungen nach Lokalisation.....	40
Tabelle 19 Outcome spontaner und traumatischer Blutungen in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt	40
Tabelle 20 Outcome in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt bei traumatischen und spontanen Blutungen	41
Tabelle 21 Volumina bei spontaner und traumatischer Blutung in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt	41
Tabelle 22 Patientenoutcome des Gesamtkollektives und deren Volumina	41
Tabelle 23 Volumen und Outcome in Abhängigkeit von Blutungsursache und zeitlichem Verlauf.....	42
Tabelle 24 Blutungsvolumina der akuten und subakuten Blutungen in Abhängigkeit vom Hämatomtyp	42
Tabelle 25 Logistische Regression: Volumen und Blutungsursache	43
Tabelle 26 Logistische Regression: Interaktionsmodell Volumen und Blutungsursache.....	43

Tabelle 27 univariate Analyse traumatischer Blutungen, die Werte sind als Median oder Mittelwerte (\pm SD) mit Minimum und Maximum oder Häufigkeiten angegeben ...	45
Tabelle 28 Prognosefaktoren bei traumatischer intrakranieller Blutung	45
Tabelle 29 getestete Einflussfaktoren für das Outcome spontaner ICH	48
Tabelle 30 Prognosefaktoren bei spontaner intrakranieller Blutung.....	48

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Autoregulationskurve des zerebralen Perfusionsdruckes, Rangel-Castilla,L., Gasco,J., Nauta,H.J., Okonkwo,D.O., Robertson,C.S. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury, Neurosurg.Focus. 25 (4):E7, 2008	14
Abbildung 2 Schema zur Auswirkung einer supratentoriellen Drucksteigerung durch einen Kontusionsherd. Henne-Bruns, D., Düring M, Schön R., Duale Reihe Chirurgie, Stuttgart, New York 2001, Thieme Verlag	16
Abbildung 3 Epiduralhämatom nach SHT, Patient, männlich, 48 Jahre.....	18
Abbildung 4 akutes Subduralhämatom nach SHT, Patient, weiblich, 87 Jahre	19
Abbildung 5 intrazerebrale Blutung, Patient, weiblich, 57 Jahre.....	20
Abbildung 6 Messung der Mittellinienverlagerung am Beispiel einer intrazerebralen Blutung	26
Abbildung 7 Hounsfield Scala. Lissner J., Fink U., Radiologie II, Stuttgart 1980, Enke Verlag	27
Abbildung 8 Volumenmessung am Beispiel einer intrazerebralen Blutung	28
Abbildung 9 Contourplot zur Darstellung der Wahrscheinlichkeiten für ein funktionelles Outcome. Die fettgedruckten Zahlen geben die Wahrscheinlichkeit p (entlang der blauen Linien) für ein funktionelles Outcome in Abhängigkeit von Alter, Hämatomvolumen und dem initialen GCS an. Die Wahrscheinlichkeiten sind dargestellt für leichte SHT (GCS 13-15), mittelschwere SHT (GCS 9-12) und schwere SHT (GCS 3-8). Ein Beispiel ist auf Seite 55 (unten) erläutert.	46

13. Literaturverzeichnis

1. Akioka N, Fukuda O, Takaba Met al. Clinical investigation of acute spontaneous subdural hematoma cases. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2007;16(3):109-113.
2. Alexander E Jr. Global Spine and Head Injury Prevention Project (SHIP). Surg Neurol. 1992;38(6):478-479.
3. Barth A. Nicht traumatische intrazerebrale Blutungen. Schweizerische Ärztezeitung. 2000;27(81):1521-1524.
4. Bilbao G, Garibi J, Pomposo Iet al. A prospective study of a series of 356 patients with supratentorial spontaneous intracerebral haematomas treated in a Neurosurgical Department. Acta Neurochir (Wien). 2005;147(8):823-829.
5. Bretschneider F, Meisel H-J. Pathophysiologie und Therapieprinzipien beim Schädel-Hirn-Trauma. Trauma Berufskrankheit. 2002;4:1-7.
6. Britt PM, Heiserman JE. Imaging Evaluation. In: Cooper PR, Golfinos JG, eds. Head Injury. New York: McGraw-Hill; 2000:63-131.
7. Broderick J, Connolly S, Feldmann Eet al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke. 2007;38(6):2001-2023.
8. Broderick JP, Brott TG, Duldner JEet al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. Stroke. 1993;24(7):987-993.
9. Brott T, Broderick J, Kothari Ret al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 1997;28(1):1-5.
10. Capes SE, Hunt D, Malmberg Ket al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32(10):2426-2432.
11. Caroli M, Locatelli M, Campanella Ret al. Multiple intracranial lesions in head injury: clinical considerations, prognostic factors, management, and results in 95 patients. Surg Neurol. 2001;56(2):82-88.

-
12. Celesia GG. Persistent vegetative state. *Ann Neurol.* 1993;33(4):385.
 13. Cherian L, Goodman JC, Robertson CS. Hyperglycemia increases brain injury caused by secondary ischemia after cortical impact injury in rats. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1378-1383.
 14. Cherian L, Hannay HJ, Vagner Get al. Hyperglycemia increases neurological damage and behavioral deficits from post-traumatic secondary ischemic insults. *J Neurotrauma.* 1998;15(5):307-321.
 15. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* 1993;34(2):216-222.
 16. Cheung PS, Lam JM, Yeung JH et al. Outcome of traumatic extradural haematoma in Hong Kong. *Injury.* 2007;38(1):76-80.
 17. Choksey M, Crockard HA, Sandilands M. Acute traumatic intracerebral haematomas: determinants of outcome in a retrospective series of 202 cases. *Br J Neurosurg.* 1993;7(6):611-622.
 18. Christman CW, Grady MS, Walker SA et al. Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans. *J Neurotrauma.* 1994;11(2):173-186.
 19. Chung PW, Won YS, Kwon YJ et al. Initial troponin level as a predictor of prognosis in patients with intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;45(6):355-359.
 20. Cohen JE, Montero A, Israel ZH. Prognosis and clinical relevance of anisocoria-craniotomy latency for epidural hematoma in comatose patients. *J Trauma.* 1996;41(1):120-122.
 21. Cooper PR. Post-traumatic Intracranial Mass Lesions. In: Cooper PR, Gelfand JG, eds. *Head Injury.* New York: McGraw-Hill; 2000:293-348.
 22. Crooks DA. Pathogenesis and biomechanics of traumatic intracranial haemorrhages. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;418(6):479-483.
 23. Davis SM, Broderick J, Hennerici M et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66(8):1175-1181.

-
24. Dent DL, Croce MA, Menke PGet al. Prognostic factors after acute subdural hematoma. *J Trauma*. 1995;39(1):36-42.
 25. Dixon AA, Holness RO, Howes WJet al. Spontaneous intracerebral haemorrhage: an analysis of factors affecting prognosis. *Can J Neurol Sci*. 1985;12(3):267-271.
 26. Dubey A, Pillai SV, Kolluri SV. Does volume of extradural hematoma influence management strategy and outcome? *Neurol India*. 2004;52(4):443-445.
 27. Ericson K, Hakansson S. Computed tomography of epidural hematomas. Association with intracranial lesions and clinical correlation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1981;22(5):513-519.
 28. Fernandes HM, Siddique S, Banister Ket al. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:463-466.
 29. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar Pet al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(8):1182-1186.
 30. Fletcher JM, Ewing-Cobbs L, Miner MEet al. Behavioral changes after closed head injury in children. *J Consult Clin Psychol*. 1990;58(1):93-98.
 31. Fogelholm R, Murros K, Rissanen Aet al. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):349-353.
 32. Fogelholm R, Murros K, Rissanen Aet al. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1534-1538.
 33. Ford LE, McLaurin RL. Mechanisms Of Extradural Hematomas. *J Neurosurg*. 1963;20:760-769.
 34. Franke CL, van Swieten JC, Algra Aet al. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(8):653-657.
 35. Franz K, Lorenz R. Stand der Beurteilungsmöglichkeit der Prognose nach SHT-Vorbedingungen für eine Aussage über die Prognose. *NeuroTraumaNews*. 1998;Sep:4-5.

-
36. Fresenius M, Heck M. Intensivtherapie von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT). In: Fresenius M, Heck M, eds. Repetitorium Intensivmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2008:395-401.
 37. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(6):1160-1166.
 38. Gabriel EJ, Ghajar J, Jagoda A et al. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002;19(1):111-174.
 39. Garibi J, Bilbao G, Pomposo I et al. Prognostic factors in a series of 185 consecutive spontaneous supratentorial intracerebral haematomas. *Br J Neurosurg*. 2002;16(4):355-361.
 40. Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott T et al. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002;33(11):2636-2641.
 41. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan R et al. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med*. 1995;23(3):560-567.
 42. Grady MS, McLaughlin MR, Christman C et al. The use of antibodies targeted against the neurofilament subunits for the detection of diffuse axonal injury in humans. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993;52(2):143-152.
 43. Hallevy C, Ifergane G, Kordysh E et al. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. Criteria for short-term functional outcome prediction. *J Neurol*. 2002;249(12):1704-1709.
 44. Hart RG. What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? *Neurology*. 2000;55(7):907-908.
 45. Hartl R, Gerber LM, Iacono L et al. Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2006;60(6):1250-1256.
 46. Henne-Bruns D, Dürig M, Schön R. Neurochirurgie. In: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B, eds. Duale Reihe Chirurgie. Stuttgart, New York: 2001:1341-1495.

-
47. Hoffman WE, Braucher E, Pelligrino DA et al. Brain lactate and neurologic outcome following incomplete ischemia in fasted, nonfasted, and glucose-loaded rats. *Anesthesiology*. 1990;72(6):1045-1050.
 48. Howard MA, III, Gross AS, Dacey RG, Jr et al. Acute subdural hematomas: an age-dependent clinical entity. *J Neurosurg*. 1989;71(6):858-863.
 49. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Habbema JDet al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J Neurotrauma*. 2005;22(10):1025-1039.
 50. Jager TE, Weiss HB, Coben JHet al. Traumatic brain injuries evaluated in U.S. emergency departments, 1992-1994. *Acad Emerg Med*. 2000;7(2):134-140.
 51. Jamieson KG., Yelland JDN. Extradural hematoma: report of 167 cases. *J Neurosurg*. 1968;29:13-29.
 52. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480-484.
 53. Jennett B, Teasdale G. Aspects of coma after severe head injury. *Lancet*. 1977;1(8017):878-881.
 54. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM et al. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma*. 2003;54(2):312-319.
 55. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58(1):47-50.
 56. Jones NR, Molloy CJ, Kloeden CNet al. Extradural haematoma: trends in outcome over 35 years. *Br J Neurosurg*. 1993;7(5):465-471.
 57. Kim KH. Predictors for functional recovery and mortality of surgically treated traumatic acute subdural hematomas in 256 patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;45(3):143-150.
 58. Kirkman MA, Mahattanakul W, Gregson BA et al. The effect of the results of the STICH trial on the management of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage in Newcastle. *Br J Neurosurg*. 2008;22(6):739-746.

-
59. Kuday C, Uzan M, Hanci M. Statistical analysis of the factors affecting the outcome of extradural haematomas: 115 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;131(3-4):203-206.
 60. Kuhne CA, Homann M, Ose C et al. [Emergency room patients]. *Unfallchirurg*. 2003;106(5):380-386.
 61. Lam AM, Winn HR, Cullen BF et al. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg*. 1991;75(4):545-551.
 62. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39(2):183-238.
 63. Lee EJ, Hung YC, Wang LC et al. Factors influencing the functional outcome of patients with acute epidural hematomas: analysis of 200 patients undergoing surgery. *J Trauma*. 1998;45(5):946-952.
 64. Lee TH, Ryu SJ, Chen ST. The prognostic value of blood glucose in patients with acute stroke. *J Formos Med Assoc*. 1991;90(5):465-470.
 65. Levin HS, High WM, Meyers CA et al. Impairment of remote memory after closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(6):556-563.
 66. Li PA, Shuaib A, Miyashita H et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke*. 2000;31(1):183-192.
 67. Liu-Deryke X, Collingridge DS, Orme J et al. Clinical Impact of Early Hyperglycemia During Acute Phase of Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2009.
 68. Lobato RD, Rivas JJ, Gomez PA et al. Head-injured patients who talk and deteriorate into coma. Analysis of 211 cases studied with computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75:256-261.
 69. Lobato RD, Rivas JJ, Cordobes F et al. Acute epidural hematoma: an analysis of factors influencing the outcome of patients undergoing surgery in coma. *J Neurosurg*. 1988;68(1):48-57.
 70. Loeffler M. Skriptenheft zum SPSS-Kurs. Kurs zur Auswertung medizinischer Daten unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS. *Imise Reports*. 2005;(1):2-91.

-
71. MacKay RJ. Brain injury after head trauma: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2004;20(1):199-216.
 72. Margulies DR, Hiatt JR, Vinson D, Jr. et al. Relationship of hyperglycemia and severity of illness to neurologic outcome in head injury patients. *Am Surg.* 1994;60(6):387-390.
 73. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest.* 2002;122(2):699-711.
 74. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM et al. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg.* 1993;79(3):354-362.
 75. Mathiesen T, Kakarieka A, Edner G. Traumatic intracerebral lesions without extracerebral haematoma in 218 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1995;137(3-4):155-63, discussion.
 76. Maxeiner H, Behnke M. Intracranial volume, brain volume, reserve volume and morphological signs of increased intracranial pressure--a post-mortem analysis. *Leg Med (Tokyo).* 2008;10(6):293-300.
 77. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005;352(8):777-785.
 78. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2127-2137.
 79. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):662-672.
 80. Mayer SA, Sacco RL, Shi T et al. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 1994;44(8):1379-1384.
 81. Melo TP, Pinto AN, Ferro JM. Headache in intracerebral hematomas. *Neurology.* 1996;47(2):494-500.
 82. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes H et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9457):387-397.

-
83. Missori P, Fenga L, Maraglino C et al. Spontaneous acute subdural hematomas. A clinical comparison with traumatic acute subdural hematomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(6):697-701.
 84. Mohr JP, Caplan LR, Melski J et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978;28(8):754-762.
 85. Mosdal C, Jensen G, Sommer W et al. Spontaneous intracerebral haematomas. Clinical and computed tomographic findings and long-term outcome after surgical treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;83(3-4):92-98.
 86. Murray GD, Butcher I, McHugh G et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24(2):329-337.
 87. Nelson AT, Kishore PR, Lee SH. Development of delayed epidural hematoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1982;3(5):583-585.
 88. Ng WH, Yeo TT, Seow WT. Non-traumatic spontaneous acute epidural haematoma -- report of two cases and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2004;11(7):791-793.
 89. Ommaya AK. Head injury mechanisms and the concept of preventive management: a review and critical synthesis. *J Neurotrauma*. 1995;12(4):527-546.
 90. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006;66(5):492-501.
 91. Paterniti S, Falcone MF, Fiore P et al. Is the size of an epidural haematoma related to outcome? *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(9):953-955.
 92. Perel P, Edwards P, Wentz R et al. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:38.
 93. Perel P, Roberts I, Bouamra O et al. Intracranial bleeding in patients with traumatic brain injury: a prognostic study. *BMC Emerg Med*. 2009;9:15.
 94. Petersen OF, Espersen JO. Extradural hematomas: measurement of size by volume summation on CT scanning. *Neuroradiology*. 1984;26(5):363-367.

-
95. Peterson E, Chesnut RM. Static autoregulation is intact in majority of patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2009;67(5):944-949.
 96. Piepmeier JM, Wagner FC, Jr. Delayed post-traumatic extracerebral hematomas. *J Trauma*. 1982;22(6):455-460.
 97. Poeck K., Hacke W. Spontane intrazerebrale Blutungen. In: Poeck K., Hacke W, eds. *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006:223-234.
 98. Pongvarin N, Viriyavejakul A. Spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage: a prognostic study. *J Med Assoc Thai*. 1990;73(4):206-211.
 99. Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. *Brain Pathol*. 1992;2(1):1-12.
 100. Pozzati E, Frank F, Frank Get al. Subacute and chronic extradural hematomas: a study of 30 cases. *J Trauma*. 1980;20(9):795-799.
 101. Provenzale J. CT and MR imaging of acute cranial trauma. *Emerg Radiol*. 2007;14(1):1-12.
 102. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson Det al. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology*. 1982;32(11):1239-1246.
 103. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-1644.
 104. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1450-1460.
 105. Rappaport ZH, Shaked I, Tadmor R. Delayed epidural hematoma demonstrated by computed tomography: case report. *Neurosurgery*. 1982;10(4):487-489.
 106. Rickels E. [Diagnosis and treatment of traumatic brain injury]. *Chirurg*. 2009;80(2):153-162.
 107. Rivas JJ, Lobato RD, Sarabia Ret al. Extradural hematoma: analysis of factors influencing the courses of 161 patients. *Neurosurgery*. 1988;23(1):44-51.
 108. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma*. 1990;30(8):933-940.

-
109. Ruchholtz S, Nast-Kolb D. Craniocerebral trauma. *Nervenarzt*. 2003;74(2):179-193.
 110. Sahuquillo J, Poca MA, Amoros S. Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury. *Curr Pharm Des*. 2001;7(15):1475-1503.
 111. Sawauchi S, Abe T. The effect of haematoma, brain injury, and secondary insult on brain swelling in traumatic acute subdural haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(6):531-536.
 112. Schneider T. [Follow-up of computerized tomography findings in traumatic intracerebral hematomas]. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1989;32(4):105-109.
 113. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000;54(2):354-361.
 114. Seelig JM, Becker DP, Miller JDet al. Traumatic acute subdural hematoma: major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N Engl J Med*. 1981;304(25):1511-1518.
 115. Servadei F. Prognostic factors in severely head injured adult patients with acute subdural haematoma's. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(4):279-285.
 116. Servadei F. Prognostic factors in severely head injured adult patients with epidural haematoma's. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(4):273-278.
 117. Servadei F, Piazza G, Seracchioli A et al. Extradural haematomas: an analysis of the changing characteristics of patients admitted from 1980 to 1986. Diagnostic and therapeutic implications in 158 cases. *Brain Inj*. 1988;2(2):87-100.
 118. Shaya M, Dubey A, Berk C et al. Factors influencing outcome in intracerebral hematoma: a simple, reliable, and accurate method to grade intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol*. 2005;63(4):343-348.
 119. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA et al. Predicting survival using simple clinical variables: a case study in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(1):20-25.
 120. Smith DH, Nonaka M, Miller R et al. Immediate coma following inertial brain injury dependent on axonal damage in the brainstem. *J Neurosurg*. 2000;93(2):315-322.

-
121. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4 - 2007. Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen. 2009.
 122. Steiner T, Kaste M, Forsting Met al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(4):294-316.
 123. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel Pet al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8):e165.
 124. Stiell IG., Wells GA., Vandemheen K.et al. The Canadian CT head rule for patients with minor head injury. *Lancet.* 2001;357:1391-1396.
 125. Stone JL, Rifai MH, Sugar Oet al. Subdural hematomas. I. Acute subdural hematoma: progress in definition, clinical pathology, and therapy. *Surg Neurol.* 1983;19(3):216-231.
 126. Takebayashi S, Kaneko M. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1983;14(1):28-36.
 127. Tallon JM, ckroyd-Stolarz S, Karim SAet al. The epidemiology of surgically treated acute subdural and epidural hematomas in patients with head injuries: a population-based study. *Can J Surg.* 2008;51(5):339-345.
 128. Taussky P, Widmer HR, Takala Jet al. Outcome after acute traumatic subdural and epidural haematoma in Switzerland: a single-centre experience. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(19-20):281-285.
 129. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-84.
 130. Tuhim S. Intracerebral hemorrhage--improving outcome by reducing volume? *N Engl J Med.* 2008;358(20):2174-2176.
 131. van den Brink WA, Zwienenberg M, Zandee SMet al. The prognostic importance of the volume of traumatic epidural and subdural haematomas revisited. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(5):509-514.

-
132. Wartenberg KE, Mayer SA. The STICH trial: the end of surgical intervention for supratentorial intracerebral hemorrhage? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5(6):473-475.
 133. Wilberger JE, Jr., Harris M, Diamond DL. Acute subdural hematoma: morbidity, mortality, and operative timing. *J Neurosurg.* 1991;74(2):212-218.
 134. Wong GK, Tang BY, Yeung JH et al. Traumatic intracerebral haemorrhage: is the CT pattern related to outcome? *Br J Neurosurg.* 2009;23(6):601-605.
 135. Wu JJ, Hsu CC, Liao SY et al. Surgical outcome of traumatic intracranial hematoma at a regional hospital in Taiwan. *J Trauma.* 1999;47(1):39-43.
 136. Yanaka K, Kamezaki T, Yamada T et al. Acute subdural hematoma--prediction of outcome with a linear discriminant function. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1993;33(8):552-558.
 137. Yilmazlar S, Kocaeli H, Dogan S et al. Traumatic epidural haematomas of nonarterial origin: analysis of 30 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(12):1241-1248.
 138. Young B, Ott L, Dempsey R et al. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg.* 1989;210(4):466-472.
 139. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Computed tomographic staging of traumatic epidural bleeding. *Radiology.* 1982;144(4):809-812.

11. Curriculum Vitae

Persönliche Angaben

Name	Daniel Matz
Geburtsdatum	29.08.1978
Geburtsort	Jena
Familienstand	ledig
Kinder	Linus Hartlaub, geb. 19.06.2010

Schul Ausbildung

1985-1988	POS Otto Grotewohl/Jena
1988-1993	Albert-Schweitzer-Gymnasium/Jena
1993-1997	Carl-Zeiss-Gymnasium/Jena (Hochschulreife)

Wehrdienst

07/97-04/98	XIII. PzGrenDiv. Gera
-------------	-----------------------

Hochschulstudium

10/1998 – 11/2004	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
10/2000	Ärztliche Vorprüfung
09/2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

12/2004-12/2005	Assistenzarzt am Regionalspital Laufenburg/Schweiz Allgemeinchirurgie, Dr. med. Adrian Karli
02/2006-06/2008	Assistenzarzt am Kantonsspital Baden/Schweiz Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Prof. Dr. med. Thomas Kocher
Seit 07/2008	Assistenzarzt am Universitätsspital Basel/Schweiz
- 07/2008-12/2008	Allgemein- und Viszeralchirurgie, Prof. Dr. med. Daniel Oertli
- 01/2009-06/2009	Operative Intensivmedizin, Prof. Dr. med. Hans Pargger
- 07/2009-12-2009	Gefäßchirurgie, Prof. Dr. med. Lorenz Gürke
- 01/2010-06/2010	Allgemein- und Viszeralchirurgie, Prof. Dr. med. Daniel Oertli

12. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

13.03.2011
Datum

Unterschrift

14. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H.-E. Vitzthum ganz herzlich für die Überlassung des Themas. Er stand mir bei meinen praktischen und theoretischen Arbeiten stets mit Geduld und auf sehr konstruktive Weise zur Seite.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. med. J. Schöche, Chemnitz, der mir die Durchführung meiner Untersuchung auch am Klinikum Chemnitz gGmbH ermöglicht hat.

Für die Unterstützung von radiologischer Seite sei auch Herrn Professor Dr. med. R. Klöppel, Chemnitz, herzlich danke gesagt, er brachte mir die theoretischen und praktischen Grundlagen der computergestützten Volumetrie nahe.

Ein herzlicher Dank sei auch an Frau Dr. rer. nat. Chr. Prettin (Zentrum für klinische Studien Leipzig) ausgesprochen, für die Betreuung der statistischen Auswertung meiner Arbeit.